DIE KRYOSTATSCHNELLSCHNITT-UNTERSUCHUNG BEI PRIMÄREN MALIGNEN MELANOMEN DER HAUT MIT BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DIAGNOSTISCHER GRENZFÄLLE

Gabriele Barbara Hartl

Diss München
1984

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544311_0072

Aus der Dermatologischen Klinik der Universität München

Direktor: Professor Dr.med. Otto Braun-Falco

DIE KRYOSTATSCHNELLSCHNITTUNTERSUCHUNG BEI PRIMÄREN MALIGNEN MELANOMEN DER HAUT MIT BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DIAGNOSTISCHER GRENZFÄLLE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Gabriele Barbara H a r t l

aus

Passau

Jahr

1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: ...Prof. Dr.Dr.h.c. O. Braun-Falco...

Mitberichterstatter: .....

Dekan: .....Prof. Dr. W. Spann.....

Tag der mündlichen Prüfung: ....13. März 1984.....

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Meinen lieben Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

A. Einleitung

Ziel der Arbeit

B. Grundbegriffe

I. Definitionen

1. Der Melanocyt
2. Histologie der typischen und atypischen Melanocyten
3. Maligne Melanome

II. Melanomklassifikation

1. Klinische Melanomklassifikation
   a) Lentigo-maligna Melanom (LMM)
   b) Oberflächlich spreitendes Melanom (SSM)
   c) Noduläres Melanom (NM)
   d) Akro-lentiginöses Melanom (ALM)
2. Histologische Melanomklassifikation
   a) Lentigo-maligna Melanom (LMM)
   b) Oberflächlich spreitendes Melanom (SSM)
   c) Noduläres Melanom (NM)
   d) Akro-lentiginöses Melanom (ALM)

III. Probleme der klinischen Melanomdiagnose

1. Erkennung von Frühveränderungen
2. Genauigkeit der klinischen Diagnose
3. Differentialdiagnose

C. Fragen zur Biopsie bei malignen Melanomen der Haut

I. Notwendigkeit der Biopsie

II. Alternativen der Biopsietechnik

1. Streitpunkt Inzisionsbiopsie
2. Streitpunkt Exzisionsbiopsie

D. Allgemeines über die Schnellschnittuntersuchung

I. Technik der Schnellschnittuntersuchung
1. Grundprinzip
2. Kryostatmethode

II. Vor- und Nachteile des Schnellschnittverfahrens
1. Vorteile gegenüber der Exzisionsbiopsie
2. Kontraindikationen
3. Schwierigkeiten
a) Allgemein: Fehlerquellen beim Schnellschnittverfahren
b) Speziell: Fehlerquellen technischer Art beim Kryostaten
c) Argumente gegen das Schnellschnittverfahren bei Melanomen

III. Resultate aus der Weltliteratur
1. Schnellschnittuntersuchungen allgemein
2. Schnellschnittuntersuchungen bei Melanomen

E. Material und Methode der eigenen Untersuchung

I. Methode
1. Gewebsentnahme, Indikation
2. Angewandte Gefrierschnittmethode
3. Diagnosestellung

II. Material
1. Retrospektive Untersuchung 1974 bis 1981
2. Nachuntersuchung mit Kriterien

F. Ergebnisse

I. Statistischer Teil

1. Häufigkeit der Kryostatschnellschnitt-untersuchung

2. Genauigkeit der Kryostatschnellschnitt-diagnose

3. Differentialdiagnose der richtig erkannten Läsionen

4. Differentialdiagnose der richtig-negativen Läsionen

II. Histologische Nachuntersuchung

1. Nachuntersuchung der Falschdiagnosen

2. Nachuntersuchung der unsicheren Diagnosen

3. Genauigkeit und diagnostischer Wert der Nachuntersuchung

III. Auswertung der Kriterien

1. Zahl der erfüllten Hauptkriterien

2. Prüfung der Kriterien auf ihre Spezifität für die Melanomdiagnose

G. Diskussion

I. Probleme der Kryostatschnittbeurteilung bei Melanomen

1. Fehleranalyse und Fehlervermeidung

2. Histologische Unterschiede zwischen Kryostat- und Paraffinschnitt

3. Histologische Schwierigkeiten bei der Melanomdiagnose im Schnellschnitt

4. Interpretation der nachuntersuchten Fälle

II. Histologische Schwierigkeiten in der Differentialdiagnose zwischen Nävus und Melanom
1. Melanomentstehung
a) Zusammenhang von Melanom und Nävuszellnävus
b) Neue Theorien der Melanomentstehung
2. Grenzfälle zwischen Benignität und Malignität
a) Aktiver Junktionsnävus
b) Early Malignancy
c) Melanocytische Hyperplasie und Dysplasie
d) Melanom in situ
e) Borderline minimal deviation Melanom und Minimal deviation Melanom
f) Dysplastisches Nävussyndrom
3. Zusammenstellung der Malignitätskriterien aus der Melanomliteratur

H. Z u s a m m e n f a s s u n g

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

A. Einleitung: Ziel der Arbeit

In den letzten Jahren stieg die Melanommorbidität und -mortalität in der weißen Rasse weltweit an. Das zeigen gleichermaßen Untersuchungen aus England (83), aus Norwegen (90), aus den Vereinigten Staaten (84), aus Kanada, Dänemark, Schweden (43), aus der Schweiz (124) und aus Albuquerque, New Mexico (108).
In Queensland, das die höchste Melanommortalität aller Länder der Welt aufweist, hat sich die Rate seit 1931 sogar vervierfacht: von 8,5 % in den Jahren 1931 bis 1940 auf 31,9 % in den Jahren 1961 bis 1970 (10). In der Bundesrepublik Deutschland wird die Inzidenz auf 3,1 bis 4,2 pro 100 000 Männern und auf 3,6 bis 4,9 pro 100 000 Frauen geschätzt (117). Der Anstieg der Erkrankungs- und Sterberate ist bei jüngeren Menschen viel größer als in der Altersklasse über 65 Jahren, wodurch das Durchschnittsalter der an Melanom Verstorbenen sinkt (43, 84).

Bei den Hauttumoren ist das maligne Melanom für zwei Drittel der Todesfälle verantwortlich (84), während es nur 3 % aller Hautkrebse ausmacht (1). Nach dem heutigen Kenntnisstand tragen Früherfassung und Frühtherapie des malignen Melanoms zur Verbesserung der Prognose bei und sollten noch mehr als bisher beachtet werden (20, 117).

Die Schnellschnittuntersuchung mit dem Kryostatmikrotom ist eine Methode zur Frühdiagnose des malignen Melanoms. In dieser Studie wurde an 773 Fällen retrospektiv geprüft, wie groß die diagnostische Sicherheit dieses Verfahrens beim primären malignen Melanom der Haut ist. Die schwierig zu interpretierenden diagnostischen Grenzfälle wurden mit Hilfe histologisch-cytologischer Kriterien, die die Unterscheidung zwischen malignem Melanom und benignem Nävus erleichtern sollten, noch einmal neu diagnostiziert und die

Wirksamkeit dieser Kriterien für die Erkennung von Frühveränderungen des malignen Melanoms geprüft. Außerdem war es Ziel der Nachuntersuchung, festzustellen, ob unter Verwendung dieser Kriterien die Genauigkeit der Kryostatschnittdiagnose verbessert werden kann.

B. Grundbegriffe

I. Definitionen

1. Der Melanocyt

Der Melanocyt ist eine dendritische Zelle, in der die Biosynthese des Melanins in speziellen Organellen, den Melanosomen, stattfindet (120). Ein Melanocyt und 20 bis 36 ihn umgebende Keratinocyten bilden die "epidermale Melanin-Einheit". Das lichtschützende Pigment wird an die benachbarten Keratinocyten abgegeben, die es durch die Epidermis schleusen (40, 47).

Man fand, daß bei Säugetieren die Melanoblasten während der Ontogenese in der Neuralleiste entstehen und aktiv in die Peripherie wandern (106). Obwohl bei den Menschen kein direkter Beweis für die Entstehung der Melanocyten aus der Neuralleiste erbracht wurde, wird ihre embryologische Entstehung dort heute allgemein akzeptiert (40, 55). Die Melanoblasten wandern zur Haut, Schleimhaut, zu den Meningen, der Uvea und Retina (1, 55, 120) und können gelegentlich auch im Peritonealraum, den Speicheldrüsen, im Verdauungstrakt und in Teratomen gefunden werden (55).

In verschiedenen Gebieten der Haut des Menschen gibt es regionale Unterschiede in der Dichte der Melanocyten (38, 120). Alle Melanocyten, bis auf die des retinalen Pigmentepithels, können Ursprung eines Melanoms sein (120).

2. Histologie der typischen und atypischen Melanocyten

Der normale Melanocyt ist eine klare dendritische Zelle, die in der Basalschicht oder an der dermo-epidermalen Junktion sitzt. Er besitzt einen kleinen, dunkel gefärbten, runden bis ovalen Kern, der von einem dünnen Cytoplasmasaum umgeben ist. Die Melanocyten wachsen einzeln, besitzen keine zwischenzelligen Kontaktstrukturen und formen keine Nester oder Stränge (15, 41, 54, 66, 74).
Der atypische Melanocyt ist größer, hyperchromatisch, besitzt mehrere prominente Nucleoli und ist variabel in Größe und Form. Oft finden sich pleomorphe Kerne und Mitosen (66). Ackerman (1) weist darauf hin, daß ein atypischer Melanocyt nicht unbedingt ein maligner Melanocyt sein muß. Als wesentliches Malignitätskriterium bezeichnet Kamino (74) den Anstieg der Kern-Plasma-Relation bei der malignen Form.

3. Maligne Melanome

Die malignen Melanome sind bösartige Tumoren, die aus atypischen Melanocyten bestehen. Mit Ausnahme der Melanome, die auf einem Nävus coeruleus entstehen, bilden sich die Melanome der Haut aus Melanocyten, die in der Basalschicht der Epidermis liegen (11, 53, 55).

Zwei Verhaltensweisen sind charakteristisch für die malignen Melanome der Haut:

"1. eine relativ hohe Metastasierungsrate bei geringem Tumorvolumen
2. die erste Metastasenbildung erfolgt unter Umständen erst bis zu 15 Jahren nach der Entfernung des Primärtumors" (21).

Dem gegenwärtigen Stand der Kenntnisse zufolge entwickelt sich ein Teil der Melanome hereditär familiär. Für Lokalisation und Prognose sind ethnische Einflüsse bedeutend. Vermehrte Sonneneinstrahlung gilt heute zumindest als pathogenetischer Kofaktor, wogegen eine viral-infektiöse Verbreitung nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden kann (9).

II. Melanomklassifikation

Eine Klassifikation der malignen Melanome der Haut in verschiedene Gruppen, die klinisch und histologisch unterschieden werden können, setzte sich erstmals mit den Arbeiten von Clark (23) und Clark et al (24) durch.
Die Einteilung in das Lentigo-maligna-Melanom (LMM), das oberflächlich spreitende Melanom (SSM) und das noduläre Melanom (NM) wurde mit kleinen Abwandlungen auch von anderen Autoren beibehalten (39, 54, 56, 92).
In diese drei Melanomtypen lassen sich 80 bis 85 % aller extraoculären Melanome einordnen (25). Eine vierte Gruppe ist ein von Reed (110) erstmals als akro-lentiginöses Melanom (ALM) bezeichneter Typ, der 7 bis 9 % aller Melanome ausmacht (75).

1. Klinische Melanomklassifikation

a) Lentigo-maligna Melanom (LMM)

Das LMM entwickelt sich auf dem Boden einer Präkanzerose, die erstmals 1892 von Hutchinson als "Altersfleck" beschrieben wurde (69), 1912 von Dubreuilh "Melanosis circumscripta praecancerosa" genannt wurde (37) und heute als Lentigo maligna bekannt ist.
Sie findet sich besonders auf Hautpartien, die dem Sonnenlicht ausgesetzt sind, vor allem im Gesicht und am Hals. Das Durchschnittsalter der Betroffenen schwankt zwischen 60 und 80 Jahren (23, 24, 54, 92).
Die initiale Läsion ist ein kleiner unregelmäßiger Fleck, der sich langsam, über Jahre hinweg, zentrifugal ausdehnt. Die Dauer der Anamnesen beträgt 5 bis 15 Jahre. Das LMM weist eine unregelmäßige Begrenzung aus und kann einen Umfang von mehreren Zentimetern erreichen (21, 23, 56, 92).
Solange es ein malignes Melanom in situ ist (Lentigo maligna), ist es flach, der Rand ist nicht palpabel. Erst nach Beendigung des präinvasiven Stadiums entwickelt sich ein kleiner schwarzer Knoten, gelegentlich auch mehrere (21, 23, 24, 29, 54, 92). Gleichzeitig findet man partielle Regressionen in manchen Arealen (92), die Farbkombination reicht von verschiedenen Brauntönen über rosa und weiß zu schwarz und blau (23, 24, 54, 92).

b) Oberflächlich spreitendes Melanom (SSM)

Das SSM entsteht auf lichtexponierter Haut im gleichen Maße wie auf nicht lichtexponierter Haut. Das Durchschnittsalter ist niedriger als beim LMM und liegt im fünften Jahrzehnt (23, 56). Es wächst schneller als das LMM, erreicht aber nicht dessen Ausmaße. Es ist bogig und polycyclisch begrenzt. Selten beträgt der Durchmesser mehr als 2 cm, wenn Ulceration

und Blutung eintreten (54). Die Krankheitsdauer reicht von einigen Monaten bis zu fünf Jahren. Die Oberfläche ist im allgemeinen erhaben, die Ränder palpabel. Bei einigen SSM finden sich im Laufe der Zeit diskrete umschriebene Tumorknoten (21, 23, 29, 56, 92). Wichtigster Aspekt im groben Erscheinungsbild ist die Verschiedenheit der Farbkombinationen, die ausgeprägter ist als beim LMM (29), häufig finden sich auch weißliche Regressionszonen (21).

c) Noduläres Melanom (NM)

Das NM findet sich ebenfalls in exponierter und nicht exponierter Haut. Das Durchschnittsalter liegt bei 50 Jahren. Die Krankheitsdauer beträgt nur Wochen bis Monate. Das NM ist immer palpabel, wenn es das erste Mal klinisch entdeckt wird. Es imponiert als symmetrischer gleichmäßig schwarzblauer Knoten (23, 56). Auch bei den seltenen amelanotischen Formen, die eine rosa Färbung aufweisen, sind gewöhnlich Pigmentreste vorhanden (39). Gelegentlich findet man auch eher flächlich wachsende noduläre Melanome (21). Die Oberfläche des NM ist glatt, die umgebende Haut meistens nicht verändert. Früh stellt sich Ulceration ein. Dieser Melanomtyp hat die schlechteste Prognose (23, 24, 39, 54, 56, 92).

d) Akro-lentiginöses Melanom (ALM)

Das ALM findet sich an den Hand- und Fußsohlen und im Nagelbett, und muß von den oben genannten Formen unterschieden werden (8, 25, 30, 75, 94).
Der Altersgipfel liegt in der fünften Dekade, die Krankheitsdauer beträgt zwei Monate bis zehn Jahre (75). Die Veränderungen sind flach und zeigen unregelmäßige Begrenzung. Oft breiten sie sich lange Zeit horizontal in der Epidermis aus, Krustenbildung ist häufig (30, 75).
Die Färbung ist dunkel, neben dem knotigen Anteil findet

man "zusätzlich peripher einen im Hautniveau liegenden unterschiedlich pigmentierten Fleck" (21). Das ALM kann sich auch hinter Plaques mit Hyperkeratose und verrukösem Wachstum verbergen (75). Auch die Melanome der Schleimhaut gleichen diesem Typ, wobei die Unterscheidung zur obengenannten Form vor allem histologisch erfolgt (8, 25, 30).

2. Histologische Melanomklassifikation

a) Lentigo-maligna Melanom (LMM)

Die Lentigo maligna, auf deren Boden das LMM entsteht, ist gekennzeichnet durch Proliferation einzelner Melanocyten entlang der Basalschicht der Epidermis. Diese Melanocyten sind groß, rund und pleomorph (23, 24, 25, 56, 58, 92). Beim Durchbrechen der Basalmembran wird die Lentigo maligna zum Lentigo-maligna Melanom, die Zellen nehmen ein spindelförmiges Aussehen an. Sobald die Invasion in die Dermis erfolgt, entwickeln sich Melanocytennester (23, 57). Dabei wechseln sich Zonen mit schweren Veränderungen mit solchen ab, die nur geringe Veränderungen aufweisen (23, 86). Die Ausbreitung der atypischen Melanocyten erfolgt gewöhnlich abwärts, pagetoides Verteilungsmuster ist ungewöhnlich (24, 86).
Oft proliferieren die Melanocyten in die Anhangsgebilde der Haut, besonders in die Haarfollikel (58). Die Epidermis ist im allgemeinen atrophisch und es finden sich Zeichen starker Sonnendegeneration der Haut (30, 39, 57). In der oberen Dermis ist oft ein bandähnliches entzündliches Infiltrat vorhanden (86).

b) Oberflächlich spreitendes Melanom (SSM)

Die Epidermis ist durchsetzt mit großen, runden, cytoplasmareichen Zellen, deren Kerne groß und blaß sind (23, 57). Weil diese Zellen den Paget-Zellen beim Morbus Paget ähneln und ein ähnliches Verteilungsmuster aufweisen, werden sie "pagetoid" genannt (23).
An der Junktionszone liegen die Zellen in Nestern zusammen und sind epitheloid geformt (28, 54, 57).
Alle Zellen des SSM sind strukturell maligne im Gegensatz zum LMM, wo sich das Spektrum von normalen bis zu atypischen Melanocyten erstreckt (23). Das Erscheinungsbild der Veränderung ist uniform (24, 92), Mitosen sind selten vorhanden, an den Rändern findet man häufig eine Verteilung einzelner atypischer Zellen (28, 39, 86).

c) Noduläres Melanom (NM)

Das NM zeigt nur geringe Tendenz zu zentrifugalem Wachstum, es wurden niemals nichtinvasive Stadien beobachtet (23, 54, 92). Die malignen Melanocyten liegen dicht gepackt in zahlreichen kleinen Tumornestern, wobei jeder Zelltyp gefunden werden kann und eine größere Anaplasie herrscht als bei den beiden obengenannten Melanomtypen (54, 56). Die Invasion der Epidermis oberhalb des Tumors ist eher gering, die Zellen zeigen vor allem ein Abwärtswachstum, pagetoides Verteilungsmuster ist nur sehr begrenzt vorhanden (54, 57).

d) Akro-lentiginöses Melanom (ALM)

Das ALM beginnt als lentiginöse Proliferation von Melanocyten in der Epidermis entlang der Basalschicht (8, 28, 75). Die Zellen sind groß und besitzen einen großen Kern mit prominentem Nucleolus. Sie weisen verschiedene Grade von Atypien auf. Kennzeichnend ist die Anwesenheit stark pigmentierter dendritischer Ausläufer (8, 75).

III. Probleme der klinischen Melanomdiagnose

1. Erkennung von Frühveränderungen

Da es eine große Anzahl von Veränderungen der Haut gibt, die makroskopisch einem malignen Melanom ähneln, bereitet die klinische Diagnose oft Schwierigkeiten. Als Malignitätszeichen gelten im allgemeinen: Größenzunahme, Veränderung in der Färbung, Jucken, Bluten, Schmerzen, Krustenbildung, Satellitenbildung und Entzündungszeichen in der umgebenden Haut (12, 60, 63, 94, 128).
Einige Autoren (93, 114) wiesen darauf hin, daß es nicht genügt, darauf zu achten, ob eine Hautveränderung sich vergrößert, verdunkelt, blutet oder ulceriert, da zu diesem Zeitpunkt das Melanom bereits tief in die Haut eingedrungen ist. Gerade die initialen Melanome, die meistens jedoch keine subjektiven Beschwerden verursachen, müssen erkannt werden (15).
Frühe Zeichen für Malignität sind nach Mihm (93) und Sober (121):

1) Vorkommen verschiedener Farben innerhalb einer Hautveränderung
2) unregelmäßige Begrenzung
3) unregelmäßige Oberfläche

2. Genauigkeit der klinischen Diagnose

Die Genauigkeit, mit der maligne Melanome der Haut klinisch richtig diagnostiziert werden, ist deutlichen Schwankungen unterlegen. Becker (12) erreichte eine Genauigkeit von 43 %, Tappeiner und Nosko (125) notierten in 40 % der Fälle Falschdiagnosen, Epstein (44) zeigte, daß lediglich bei 12 von 31 klinisch diagnostizierten Melanomen die Diagnose histologisch bestätigt werden konnte und Kopf et al (79) fanden in 64 % der Fälle klinisch richtige Diagnosen.

3. Differentialdiagnose

Ein wesentlicher Grund für die schlechte Treffsicherheit der klinischen Diagnose ist, daß die Liste der Differentialdiagnosen lang ist. Gartmann (50) zählte circa 70 Veränderungen auf, mit denen maligne Melanome klinisch verwechselt werden können.
Winkelmann (128) teilte die Veränderungen in vier Gruppen ein, in:

1) pigmentierte
2) epitheliale
3) vasculäre und
4) dermale

Veränderungen, wobei das schwierigste Problem die Abgrenzung gegen den Nävuszellnävus darstellt (ebenso 3, 113).
Ackerman (3) stellte vier Kriterien zur Unterscheidung eines malignen Melanoms von einem Nävuszellnävus auf:
das Melanom

1) besitzt unregelmäßig gebogene Ränder gegenüber den scharf umschriebenen glatten Rändern eines erworbenen junktionalen melanocytischen Nävus
2) ist asymmetrisch, während ein erworbener junktionaler melanocytischer Nävus relativ symmetrisch ist

3) weist verschiedene Farben von braun, schwarz, rot und blau auf, während ein erworbener junktionaler melanocytischer Nävus relativ einförmig gefärbt ist
4) hat einen relativ größeren Umfang, wenn es das erste Mal vom Patienten gemerkt wird. Der Durchmesser ist gewöhnlich größer als 6 mm, während die meisten erworbenen junktionalen melanocytischen Nävi einen geringeren Durchmesser als 4 mm aufweisen.

Elder (40) wies darauf hin, daß der Prototyp des dysplastischen Nävus im Gegensatz zum gewöhnlichen Nävuszellnävus größer und irregulär in Farbe und Form ist. Schwierigkeiten bei der Diagnose entstehen auch dadurch, daß einzelne klinische Erscheinungsbilder nicht mit festen histologischen Mustern korrelieren müssen:
Gartmann (51) zeigte, welche unterschiedlichen histologischen Bilder sich hinter einer klinisch als nävoiden Lentigo in Erscheinung tretenden Veränderung verbergen können und Sagebiel (114) stellte fest, daß die atypische melanocytische Hyperplasie kein charakteristisches klinisches Erscheinungsbild besitzt.

C. Fragen zur Biopsie bei malignen Melanomen der Haut

I. Notwendigkeit der Biopsie

Da die Treffsicherheit der klinischen Diagnose der malignen Melanome, wie oben erwähnt, sehr unzureichend ist, wird von vielen Autoren eine Biopsie verdächtiger Veränderungen gefordert. Denn eine korrekte Diagnose ist oft nur histologisch zu stellen. Verdächtig sind die Läsionen, die eine Veränderung

im Sinne der oben genannten Malignitätszeichen aufweisen (3, 12, 26, 32, 57, 60, 63, 79, 80, 92, 112, 114).

Sobald klinisch der Verdacht auf ein malignes Melanom besteht, gibt es folgende Möglichkeiten:

1) sofortige radikale Entfernung der verdächtigen Veränderung in den Fällen, bei denen auf Grund des klinischen Aspektes die Diagnose mit Sicherheit gestellt werden kann
2) Inzisionsbiopsie
3) Exzision in Lokalanästhesie und Abwarten des Paraffinschnittergebnisses, das dann über das weitere chirurgische Vorgehen entscheidet
4) Schnellschnittuntersuchung, d.h. Exzision des Tumors in Allgemeinnarkose oder Regionalanästhesie, Anfertigung eines Gefrierschnittes und - im Falle eines malignen Melanoms - einzeitig radikale Entfernung des Tumors.

II. Alternativen der Biopsietechnik

1. Streitpunkt Inzisionsbiopsie

Die beiden Hauptargumente gegen die Inzisionsbiopsie sind:

1) die Gefahr, einen unrepräsentativen Teil zu erfassen und somit die Malignität der Veränderung nicht zu erkennen (33, 34, 36, 42, 61, 63, 113). Denn gerade bei einer gutartigen Veränderung ist die maligne Degeneration oft nicht homogen (96).
2) die Gefahr, die Tumorzellausbreitung zu unterstützen. Durch die Inzision werde das maligne Melanom traumatisiert und "Traumen (sind) ein

signifikanter Faktor in der Dissemination von Tumorzellen eines vorher bestehenden Melanoms" (34), besonders da die Melanomzellen nur locker aneinander haften und der Tumor meist reichlich mit Kapillaren versehen ist (16, 34, 35, 61, 62, 63, 67, 107, 113, 123).

Es gibt Untersuchungen, die das letztere Argument widerlegen: Jones et al (72) fanden keine Verschlechterung der Überlebensrate nach Inzisionsbiopsie. Auch Epstein (44, 45) fand keinen Anhalt dafür, daß die inkomplette Entfernung eines malignen Melanoms, falls sie von einer radikalen Operation gefolgt wird, die Überlebenschance verschlechtert.

Knutson et al (78), die Inzisionsbiopsie und Exzisionsbiopsie miteinander verglichen, fanden keine Abnahme der Überlebensrate nach erfolgter Inzisionsbiopsie.

Diesen Ergebnissen stehen neuere Untersuchungen von Tonak et al (126) und Rampen (107) gegenüber, nach denen eine Inzisionsbiopsie durchaus eine Verschlechterung der Prognose mit sich bringt.

Wenn auch das Argument der Tumorzellausbreitung stark umstritten ist, so bleibt als wichtiger Einwand immer noch die Gefahr, die Malignität einer Veränderung nicht zu erkennen, weiterbestehen. Angesichts dieser Gefahr muß die Inzisionsbiopsie für die Diagnose der malignen Melanome als ungeeignet angesehen werden.

Dennoch wird von einigen Autoren der Inzisionsbiopsie ein eingeschränkter Indikationsbereich zugestanden:

1) bei Läsionen, die so groß sind oder anatomisch so ungünstig gelegen, daß ihre totale Entfernung zum Zweck einer Biopsie, die eventuell einen gutartigen Prozess beweist, entstellend wäre (34, 67, 81, 96, 112).

2) bei Läsionen, nach deren Entfernung der Hautverschluß nicht sofort erfolgen kann. Das sind speziell große ausgedehnte Lentigo-maligna-Läsionen an Kopf und Nacken (60, 112, 113) und Riesennävi, bei denen multiple Biopsien aus klinisch verdächtigen Arealen entnommen werden sollen (36, 42).

2. Streitpunkt Exzisionsbiopsie

Auch gegen die Exzisionsbiopsie als solche gibt es einen Einwand: durch die lokale Infiltrationsanästhesie werde der Dissemination von Tumorzellen Vorschub geleistet und die Prognose dadurch verschlechtert (14, 101, 131). Gegenteilige Untersuchungen hingegen fanden keine Verschlechterung der Überlebenschance, wenn, im Falle der Malignität, eine ausgedehnte Operation nachfolgte (42, 85, 91, 96).

D. Allgemeines über die Schnellschnittuntersuchung

I. Technik der Schnellschnittuntersuchung

1. Grundprinzip

Das entnommene Gewebe wird gefroren. Dadurch wird der Prozeß der Härtung und Schneidbarkeit, der bei der Einbettung in Paraffin einige Stunden dauert, auf wenige Sekunden bis Minuten verkürzt. Das Gefrieren sollte mit Kohlensäure erfolgen, die den "Vorteil einer sehr kurzen Gefrierzeit und einer billigen, sowie weitgehend störungs-

freien Apparatur" aufweist. Andere Methoden des Gefrierens mittels elektrischer Kühlaggregate, Freon-Sprays, Trockeneis oder durch Eintauchen des Objekts in flüssige Luft, flüssigen Stickstoff oder flüssigen Sauerstoff bringen keine Vorteile gegenüber der erstgenannten Methode (61). Das gefrorene Gewebe wird geschnitten und gefärbt, und ist innerhalb kürzester Zeit der Begutachtung durch einen Histologen zugänglich.

2. Kryostatmethode

Das Schneiden des gefrorenen Materials in Mikrotomen kann prinzipiell auf drei verschiedene Art und Weisen erfolgen:

1) Schneiden mit dem einfachen Gefriermikrotom
2) Schneiden mit dem Gefriermikrotom mit Messertiefkühlung
3) Schneiden im Kryostaten.

Der Unterschied besteht im Ausmaß der Kühlung, die bei dem einfachen Gefriermikrotom nur das Objekt betrifft, beim Gefriermikrotom mit Messertiefkühlung wird zusätzlich noch das Messer gekühlt und beim Kryostaten findet der Vorgang des Schneidens in einer geschlossenen Kältekammer statt. Die Kühlung im Kryostaten erfolgt heute ausschließlich mittels Kompressoren (61).

Beim Vergleich der drei Methoden fanden Hermanek und Bünte (61) folgende Vorteile des Kryostaten gegenüber den anderen beiden Verfahren:

1) die Güte der Schnitte ist im Kryostaten am besten
2) die Dauer des Verfahrens ist am kürzesten, wobei die Haftfähigkeit der nativ geschnittenen Schnitte bei der Kryostatmikrotomie wesentlich besser ist und meistens auch schon die ersten Schnitte verwendbar sind
3) die Erlernbarkeit des Verfahrens ist am einfachsten.

Die beiden Nachteile der Kryostatmikrotomie - hohe Anschaffungskosten und hohe Anfälligkeit der Geräte - wiegen aber die Vorteile nicht auf. Hermanek und Bünte kamen zu dem Schluß, daß die Kryostatmikrotomie die Methode der Wahl sein sollte.
Diese Ansicht wird auch von vielen anderen Autoren unterstützt, die die Verwendung des Kryostaten als wichtigsten Schritt in der Weiterentwicklung der Gefrierschnittmethode betrachten (33, 49, 57, 65, 77, 118).

II. Vor- und Nachteile des Schnellschnittverfahrens

1. Vorteile gegenüber der Exzisionsbiopsie

Die Schnellschnittuntersuchung weist der reinen Exzisionsbiopsie gegenüber folgende Vorteile auf:

1) während der Operation kann eine therapeutische Entscheidung getroffen und das Ausmaß der Operation geplant werden (4, 17, 22, 62, 65, 70, 98, 104).
2) das Risiko für den Patienten ist geringer, da er sich nur einmal einer Anästhesie unterziehen muß (64, 70, 103, 104, 115, 116, 129).
3) dem Patienten wird die Angst beim Warten auf die Diagnose erspart (64, 67, 70, 103, 129).
4) eventuell wird das Risiko der Metastasierung vermindert, das ja auch bei der Exzisionsbiopsie diskutiert wird (67, 103, 104, 115).

Davis und Little (33) betonten, daß es gerade bei malignen Melanomen wünschenswert ist, daß die erste Behandlung zugleich auch die endgültige ist und daß deswegen das Schnellschnittverfahren anderen Methoden vorzuziehen sei.

2. Kontraindikationen

In zwei Punkten wird die Indikation zur Schnellschnitt-untersuchung bei malignen Melanomen jedoch von den meisten Befürwortern eingeschränkt:

1) die Schnellschnittuntersuchung sollte nur in klinisch unsicheren Fällen erfolgen und nicht als Routinemethode (4, 33).
2) die Schnellschnittuntersuchung sollte nicht angewendet werden bei Veränderungen, die einen geringeren Durchmesser als 5 mm aufweisen, da dann nicht genügend Material für den Paraffinschnitt zur Verfügung steht, falls der Gefrierschnitt keine sichere Diagnose erlaubt. Denn das zu untersuchende Material sollte grundsätzlich geteilt werden, wobei der eine Teil zur Gefrierschnitt-untersuchung verwendet werden sollte, der andere der Paraffineinbettung zur Verfügung gestellt werden sollte (33, 57, 64, 65, 98, 113, 130).

3. Schwierigkeiten

a) Allgemein: Fehlerquellen beim Schnellschnittverfahren

Fehlerquellen beim Schnellschnittverfahren sind:

1) ungünstige Materialentnahme durch den Operateur und schlechte Auswahl des Gewebes, das im Gefrierschnitt beurteilt werden soll. Besonders, wenn das entnommene Material größer als 15 : 10 : 5 mm ist, kann es nicht komplett aufgearbeitet und dadurch repräsentative Stellen eventuell nicht erfaßt werden (22, 61, 119, 130).

2) der Zeitdruck, unter dem gearbeitet wird, kann zu Unzuverlässigkeit und Ungenauigkeit verleiten (34, 65, 102, 119).
3) durch schräges Schneiden des Materials kann infiltratives Wachstum vorgetäuscht werden oder eine Aussage darüber nicht möglich sein (61).
4) Fehlbeurteilung infolge mangelnden Wissens des Histologen (4, 98, 102, 130).
5) Fehlbeurteilung wegen des schwierig zu interpretierenden histologischen Bildes.
Pitts (104) und Hermanek und Bünte (61) wiesen darauf hin, daß gerade bei den Fällen, die auch in der Diagnose des Paraffinschnittes Probleme bereiten, in der Schnellschnittdiagnose Schwierigkeiten auftauchen. Besonders, wenn die Läsion nur an umschriebenen Stellen Malignitätszeichen aufweist, ist die Gefahr einer Fehlbeurteilung gegeben. Das sind:
    a) kleine Tumoren, bei denen nur wenig Material zur Schnellschnittdiagnose zur Verfügung steht, da auch Gewebe für den Paraffinschnitt aufgehoben werden soll. Manchmal ist dadurch ein Melanom erst im Paraffinschnitt zu erkennen (123).
    b) ausgedehnte Läsionen, bei denen immer nur ein oder zwei Blöcke untersucht werden können und nicht größere Abschnitte (115, 119, 130).

Hinzu kommt, daß auch von dem zum Gefrierschnitt zur Verfügung stehenden Block nur eine beschränkte Anzahl von Schnitten untersucht werden kann, da eine Aufarbeitung in engen Stufen- und Serienschnitten nicht möglich ist (61, 65, 104, 105, 115, 130).

b) Speziell: Fehlerquellen technischer Art beim Kryostaten

In früheren Zeiten wurde die Schnellschnittmethode vor allem wegen ihrer Unzuverlässigkeit durch grobe technische Mängel abgelehnt (46, 119, 127), die aber durch die Einführung des Kryostaten beseitigt wurden (61). Fehlerquellen technischer Art, die heute bei der Kryostatmikrotomie auftreten können, sind:

"1) Abspringen des Blockes vom Objekthalter. Objekt zu wenig gefroren. Anschneiden in zu dicken Schnitten, schlechte Messerneigung.

2) Aufeinanderfolgende Schnitte verschieden dick. Messer oder Objekthalter locker, schlechte (zu geringe) Messerneigung, Objekt zu warm.

3) In einem Schnitt verschiedene Dicke. Messer oder Objekthalter locker, ungleichmäßiges (ruckartiges) Schneiden, Messer unscharf.

4) Vertikale Streifen oder Risse in Schnitten. Verschmutzung von Messer oder Schnittführungsplatte, Scharten in Messerschneide.

5) Schnitte rollen sich über Schnittführungsplatte ein. Schnittführungsplatte zu tief (Abstand zwischen Oberkante der Schnittführungsplatte und Messerschneide zu groß).

6) Stauchen der Schnitte (Schnitte werden zusammengepreßt und schieben sich nicht unter die Schnittführungsplatte). Verschmutzung des Messers oder der Schnittführungsplatte, Schnittführungsplatte mit Oberkante nicht parallel zur Messerschneide, Schnittführungsplatte zu hoch gelegen, Messer stumpf, Messerneigung schlecht, Temperatur im Kryostat zu hoch, Objekt zu warm.

7) Schnitte zerfallen beim Schneiden. Messerneigung schlecht (zu stark), Messer unscharf, Objekt zu kalt.

8) Objekt läßt sich nicht bewegen. Vorschubeinrichtung (Grobvorschub) klemmt (Endstellung erreicht)" (61).

c) Argumente gegen das Schnellschnittverfahren bei Melanomen

Das Gupta (32) riet, die "Gefrierschnittdiagnose eines Melanoms sollte nur mit extremer Vorsicht angenommen werden", und auch Pack (102) und Hiles et al (63) hielten den Gefrierschnitt bei Melanomen für schwer interpretierbar, "besonders, wenn das Problem der Unterscheidung zwischen frühem malignen Melanom und junktional aktivem Nävus gelöst werden soll" (63).
Einige Autoren meinten, daß infolge der Zugänglichkeit für Inzisions- und Exzisionsbiopsie bei Hauttumoren keine Indikation zur Gefrierschnittdiagnose bestünde (4, 65, 81, 113). Eldh (42) hielt den Kryostatschnitt bei malignen Melanomen für überflüssig, da keine Verbesserung der Überlebensrate gegenüber der Exzisionsbiopsie bestünde.

III. Resultate aus der Weltliteratur

1. Schnellschnittuntersuchungen allgemein

Den Bedenken gegen die Schnellschnittdiagnose stehen Untersuchungen an zahlreichen Fällen gegenüber, die eine hohe Treffsicherheit des Verfahrens aufzeigen: Jennings und Landers (70), Pitts et al (105), Peters (103), Ackerman und Ramirez (4), Winship und Rosvoll (129), French und Lafler (48), Funkhouser (49), Nakazawa et al (98), Bredahl und Simonsen (22) und Hermanek und Bünte (61) prüften die Sicherheit der Schnellschnittdiagnose an verschiedenen Geweben des Körpers und fanden eine Rate an Irrtümern zwischen 1,29 % und 3,5 %. Diese Untersuchungen bewiesen allgemein die Zuverlässigkeit des Verfahrens.

2. Schnellschnittuntersuchungen bei Melanomen

Über die diagnostische Aussagekraft des Schnellschnittverfahrens bei malignen Melanomen der Haut existieren weit weniger Untersuchungen:
Milton und Jelihovski (95) untersuchten 39 Fälle noch mit dem einfachen Gefriermikrotom und stellten in 28 Fällen die richtige Diagnose, vier Fälle blieben unsicher. Die Untersucher ab 1972 benützten bereits alle einen Kryostaten:
Hirst et al (64) untersuchten 1364 Fälle und stellten in 44 Fällen eine Falschdiagnose, in drei Fällen war die Diagnose unsicher.
Little und Davis (88) erreichten bei der Untersuchung von 329 Fällen eine Irrtumsrate von 1,2 %, in 5,8 % konnte keine sichere Diagnose gestellt werden.
Braun-Falco und Konz (18) hatten an 302 Fällen folgendes Ergebnis: 86,3 % richtige Diagnosen, 5,3 % Falschdiagnosen und 4,6 % unsichere Diagnosen.
Steigleder und Plümmer (123) bestätigten bei einer Untersuchung an 242 Fällen in 88,5 % die Diagnose.
All diese Autoren kommen zu dem Schluß, daß das Gefrierschnittverfahren eine zuverlässige Methode zur Diagnose der malignen Melanome ist und daß verdächtige Läsionen mit diesem Verfahren untersucht werden sollten.

E. Material und Methode der eigenen Untersuchung

I. Methode

1. Gewebsentnahme, Indikation

Eine Schnellschnittuntersuchung wurde bei all den Patienten ausgeführt, bei denen klinisch erhebliche Zweifel an der Gut- oder Bösartigkeit ihrer pigmentierten Hautveränderung bestanden. Eine Ausnahme bildeten kleine Läsionen, bei denen eine Teilung des Gewebes für Kryostat- und Paraffinschnitt nicht möglich war. In diesen Fällen wurde auf den Schnellschnitt verzichtet und eine Exzisionsbiopsie durchgeführt.

Die im Schnellschnittverfahren untersuchten Veränderungen wurden in Allgemeinnarkose oder regionaler Leitungsanästhesie mit einem Sicherheitsabstand von ein bis zwei Zentimetern entfernt. Das exzidierte Gewebe wurde vom Operateur geteilt und die eine Hälfte für die Aufarbeitung durch den Paraffinschnitt aufgehoben. Für den Kryostatschnitt wurde der am stärksten verdächtige Bereich des zu untersuchenden Gewebes ausgewählt, und zwar so, daß auch die Übergangsbereiche zur normalen Haut im Schnellschnitt beurteilt werden konnten. Das Präparat wurde nativ vom Operationssaal ins Labor transportiert.

2. Angewandte Gefrierschnittmethode

Das Gefrieren erfolgte mittels Kohlensäure außerhalb der Kryostatkammer. Auf Vorfixation wurde verzichtet, da sie zusätzlich Zeit benötigt und eine Denaturierung der nativ erhaltenen eiweißreichen Gewebsflüssigkeit bewirkt, deren

haftende Wirkung dann nicht mehr vorhanden ist. Das Schneiden erfolgte im Kryostaten "Microtome, IEC, Damon" durch eine Handkurbel von außen. Bei minus 20° Celsius wurden drei bis vier Schnitte aus verschiedenen Ebenen angefertigt. Die Schnittdicke betrug 8 µm. Der Objektträger mit den luftgetrockneten Schnitten wurde 90 Sekunden lang in Neutralformalin fixiert und danach direkt für 90 Sekunden in Harris Hämatoxylin (Merck 9253) getaucht. Danach erfolgte das Bläuen in Leitungswasser für eine Minute. Die Gegenfärbung wurde fünf Sekunden lang mit 0,1 %-iger wässriger Erytrosinlösung durchgeführt, dann wurde das Präparat in der aufsteigenden Alkoholreihe entwässert und in Eukitt eingedeckt.

3. Diagnosestellung

Die Diagnose wurde von zwei, in schwierigen Fällen auch drei Untersuchern, unabhängig voneinander gestellt. Dabei gab es drei Möglichkeiten:

1) die Veränderung ist gutartig
2) die Veränderung ist ein malignes Melanom
3) eine Diagnose kann nicht mit Sicherheit gestellt werden.

20 bis 30 Minuten nach der Exzision lag die Entscheidung vor. Im Falle einer gutartigen Veränderung wurde die Wunde primär verschlossen, im Falle eines Melanoms erfolgte eine großzügige Exzision weit im Gesunden, bei unsicherer Diagnose wurde die Wunde primär verschlossen und das Ergebnis des Paraffinschnittes abgewartet. Wenn dieses die Diagnose "Melanom" erbrachte, mußte zweizeitig innerhalb einer Woche eine große Nachoperation erfolgen.

II. Material

1. Retrospektive Untersuchung 1974 bis 1981

In die Dermatologische Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München kamen in dem untersuchten Zeitraum von 1974 bis 1981 insgesamt 1388 Patienten mit dem Verdacht auf ein primäres malignes Melanom der Haut. Patienten, bei denen der Verdacht auf Melanommetastasen bestand, wurden in dieser Studie nicht berücksichtigt. Bei 615 Patienten (44,3 %) konnte die Diagnose "malignes Melanom" klinisch eindeutig gestellt werden, die auch in allen Fällen postoperativ durch den histologischen Befund bestätigt wurde. 773 Patienten (55,7 %) mußten sich zur Klärung der Diagnose einer Schnellschnittuntersuchung unterziehen.
Die 773 Schnellschnittdiagnosen wurden mit den endgültigen Paraffinschnittdiagnosen verglichen, bei Übereinstimmung wurde die Schnellschnittdiagnose als richtig, im Falle einer Diskrepanz als falsch gewertet.

2. Nachuntersuchung mit Kriterien

In einem gewissen Teil der Fälle konnte damals im Schnellschnitt keine sichere Diagnose gestellt werden. Die Schnellschnittpräparate dieser Fälle und der Fälle, in denen eine Falschdiagnose gestellt wurde, wurden ohne Kenntnis der endgültigen Paraffinschnittdiagnose noch einmal mikroskopisch beurteilt. In allen Fällen ging es dabei um die Unterscheidung zwischen Melanom und Nävuszellnävus. Verwendet wurde dazu eine von Braun-Falco et al (19) und Korting et al (82) entwickelte Liste histologischer Kriterien (S. 40 ff.), mit Hilfe derer

die Diagnose "malignes Melanom" oder "Nävuszellnävus" noch einmal neu gestellt wurde. Die neue Diagnose wurde anschließend mit der damals gestellten Paraffinschnittdiagnose verglichen. In den Fällen, in denen keine Übereinstimmung erzielt wurde, wurde ein unabhängiger Beurteiler hinzugezogen, der die strittigen Fälle neu beurteilte und eine der beiden Diagnosen bestätigte.

F. Ergebnisse

I. Statistischer Teil

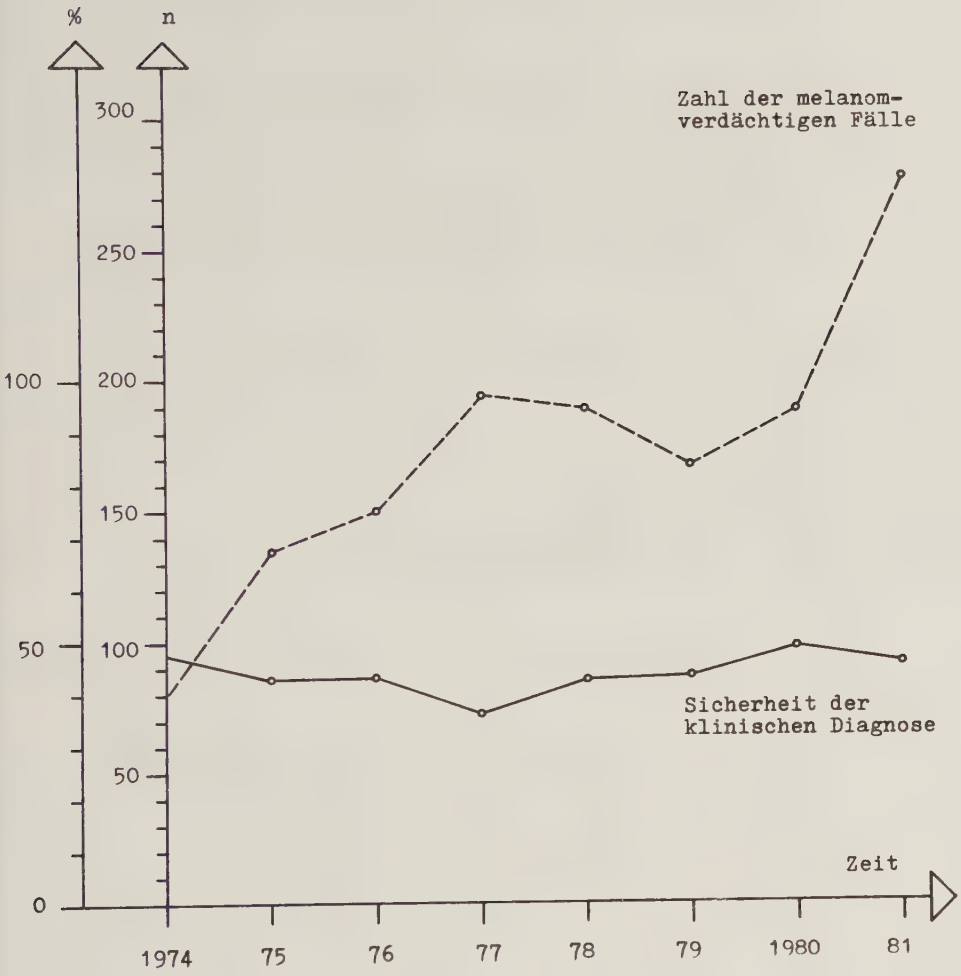
1. Häufigkeit der Kryostatschnellschnittuntersuchung

Während in den ersten vier Jahren von 1974 bis 1977 insgesamt 560 Patienten kamen, von denen 233 (42,6 %) sofort operiert werden konnten und 327 (58,3 %) sich einer Kryostatschnellschnittuntersuchung unterziehen mußten, waren es in der zweiten Hälfte des untersuchten Zeitraums von 1978 bis 1981 bereits 828 Patienten, die mit Melanomverdacht erschienen. 382 (46,1 %) wurden sofort operiert, 446 (53,9 %) mit gleichzeitiger Kryostatschnellschnittuntersuchung.

Zeitraum	Zahl der Patienten	eindeut. klin. Diagnose	%	Kryostat-schnitt	%
1974-1977	560	233	41,6	327	58,3
1978-1981	828	382	46,1	446	53,9

Tabelle 1 n = 1388

Die Zahl der Patienten, die mit Melanomverdacht kamen, stieg innerhalb von vier Jahren um 47,8 %, während die Sicherheit der klinischen Diagnose nur um 5 % verbessert wurde. Die steigende Konfrontation mit verdächtigen pigmentierten Läsionen hat zu keiner wesentlichen Verbesserung der klinischen Diagnose geführt, die Zahl der Fälle, in denen ein Kryostatschnitt notwendig war, ist demnach prozentual annähernd gleich geblieben, absolut aber gestiegen.



Graphik 1: Sicherheit der klinischen Diagnose in Bezug zur Zahl der melanomverdächtigen Fälle.

2. Genauigkeit der Kryostatschnellschnittdiagnose

Von den 773 im Schnellschnitt diagnostizierten Präparaten wurden 675 richtig erkannt, d.h. die Diagnose wurde durch den Paraffinschnitt bestätigt. In 16 Fällen wurde im Paraffinschnitt eine andere Diagnose gestellt, die Schnellschnittdiagnose mußte korrigiert werden und in 82 Fällen war eine Diagnosestellung im Schnellschnitt nicht möglich.

	Zahl	%
Richtige Diagnose	675	87,3
Falsche Diagnose	16	2,1
Unsichere Diagnose	82	10,6

Tabelle 2: Genauigkeit der Kryostatschnellschnittdiagnose n = 773

Die Genauigkeit der Kryostatschnellschnittdiagnose beträgt demnach 87,3 %.

Von den 16 Falschdiagnosen waren vier falsch-positiv, d.h. im Kryostatschnitt wurde ein Melanom diagnostiziert, nicht jedoch im Paraffinschnitt. In diesen Fällen war eine unnötig großzügige Operation erfolgt.
12 Fälle waren falsch-negativ, d.h. im Kryostatschnitt wurde eine benigne Veränderung diagnostiziert, im Paraffinschnitt jedoch ein Melanom. In diesen Fällen mußte in einer zweiten Operation der großzügige Eingriff erfolgen.
Bei den unsicheren Diagnosen mußte die Paraffindiagnose abgewartet werden, die dann die Entscheidung über das operative Vorgehen brachte.
Besonders wichtig ist es, die Zahl der falsch-positiven Diagnosen gering zu halten, da sie die Patienten durch

eine verstümmelnde Operation unnötig belasten, während das Vorgehen bei den falsch-negativen Diagnosen und bei den unsicheren Diagnosen dem Vorgehen einer Exzisionsbiopsie entspricht. Ein Irrtum unterlief in nur 2 % der Fälle, wogegen die Quote der unsicheren Diagnosen doch 10,6 % betrug.

Von den richtig erkannten Läsionen waren 333 richtig-positiv, d.h. Kryostat- und Paraffinschnitt stimmten in der Diagnose "Malignes Melanom" überein, in 342 Fällen war die Diagnose richtig-negativ, d.h. die klinische Verdachtsdiagnose "Melanom" wurde weder im Kryostat-, noch im Paraffinschnitt bestätigt.

	Paraffinschnitt-diagnose: Malignes Melanom	Paraffinschnitt-diagnose: kein Malignes Melanom	total
Kryostatschnitt-diagnose: Malignes Melanom	333 richtig-positiv	4 falsch-positiv	337
Kryostatschnitt-diagnose: kein Malignes Melanom	12 falsch-negativ	342 richtig-negativ	354
	345	346	691

Tabelle 3: Diagnostischer Wert der Kryostatuntersuchung (18). n = 691

3. Differentialdiagnose der richtig erkannten Läsionen

Von den richtig erkannten Läsionen waren 333 (49,3 %) maligne Melanome, 184 (27,2 %) waren pigmentierte melanocytische oder nävocytische Veränderungen, 105 (15,5 %) waren epitheliale Veränderungen, 39 (5,7 %) vaskuläre und 14 (2,1 %) dermale Veränderungen. Einteilung nach Braun-Falco (15) und Winkelmann (128).

Art der Veränderung	Zahl	%
Pigmentierte melanocytische oder nävocytische Veränderung	184	27,2
Epitheliale Veränderung	105	15,5
Vaskuläre Veränderung	39	5,7
Dermale Veränderung	14	2,1
Malignes Melanom	333	49,3

Tabelle 4. Differentialdiagnose der richtig erkannten Läsionen n = 675

Es wird deutlich, daß die pigmentierten melanocytischen und nävocytischen Veränderungen die größte Gruppe der Läsionen bilden, die klinisch malignen Melanomen ähneln.

4. Differentialdiagnose der richtig-negativen Läsionen

23 verschiedene Läsionen wurden bei dieser Untersuchung gefunden, die klinisch mit einem malignen Melanom verwechselt wurden. Die größte Gruppe bildeten die Nävi (Junktionsnävi, Compoundnävi, Combined Nävi und Nävi

coerulei) mit 51,4 %, am zweithäufigsten wurde eine Verruca seborrhoica (15,2 %) diagnostiziert, an dritter Stelle stand das Basaliom (11,4 %) und an vierter Stelle das Angiom (7 %).
Die Differentialdiagnose zu den Nävi bildet also klinisch das Hauptproblem in der Abgrenzung den Melanomen gegenüber.

Tabelle 5: Differentialdiagnose der richtig-negativen Diagnosen n = 342

a) Pigmentierte melanocytische und nävocytische Veränderungen	Zahl	%
1) Junktionsnävus	83	
2) Compound Nävus	48	
3) Combined Nävus	3	51,4
4) Nävus coeruleus	42	
5) Lentigo maligna	8	2,3

Tabelle 5 a

b) Epitheliale Veränderungen	Zahl	%
6) Verruca seborrhoica	52	15,2
7) Basaliom	39	11,4
8) Melanoakanthom	4	
9) Hidradenom	2	
10) Hidrocystom	3	
11) Morbus Bowen	2	4,1
12) aktinische Keratose	2	
13) Hyperkeratose	1	

Tabelle 5 b

c) Vasculäre Veränderungen	Zahl	%
14) Angiom	24	7
15) Granuloma pyogenicum	9	2,6
16) Angiolymphom	1	
17) Angiokeratom	2	1,7
18) Glomustumor	1	
19) Subunguale Hämorrhagie	2	

Tabelle 5 c

d) Dermale Veränderungen	Zahl	%
20) Histiocytom	8	2,3
21) Dermatofibrom	4	
22) chronische fibröse Entzündung	1	1,7
23) Fremdkörpergranulom	1	

Tabelle 5 d

II. Histologische Nachuntersuchung

Daß auch histologisch die Unterscheidung zwischen Melanom und Nävus die größten Probleme bereitet, zeigte die Nachuntersuchung. Sie umfaßte die Kryostatschnitte, die damals falsch diagnostiziert wurden und diejenigen, bei denen damals eine Diagnosestellung nicht möglich war.
In ausnahmslos allen Fällen ging es um die Differentialdiagnose zwischen Melanom und Nävuszellnävus, während es in keinem Fall Schwierigkeiten bereitete, ein Basaliom, ein Angiom, eine Verruca seborrhoica und die anderen Veränderungen im Schnellschnitt von einem Melanom abzugrenzen.

1. Nachuntersuchung der Falschdiagnosen

11 der damals im Schnellschnitt falsch diagnostizierten Präparate standen für die Nachuntersuchung mit den genannten Kriterien (s.S. 40 ff.) zur Verfügung. Drei Diagnosen waren damals falsch-positiv gewesen, acht waren falsch-negativ. Bei der Nachuntersuchung des Kryostatschnittes wurde viermal die Diagnose "Nävus" gestellt, siebenmal die Diagnose "Melanom".
Diese neuen, an Hand der Kriterien gestellten Kryostatschnittdiagnosen, stimmten bis auf einen Fall mit der damaligen Paraffinschnittdiagnose überein. In diesem einen Fall der Diskrepanz wurde jetzt im Schnellschnitt, wie auch damals, ein Nävus diagnostiziert, während im Paraffinschnitt die Diagnose "Melanom" gestellt worden war. Die neuerliche Betrachtung dieses Paraffinschnittes zeigte, daß eindeutige Zeichen der Malignität zwar auf dem Paraffinschnitt zu erkennen waren, nicht jedoch auf dem Kryostatschnitt.

Damit ist diese Diagnose als falsch-negativ zu werten. In den anderen zehn Fällen konnte mit den Kriterien schon im Kryostatschnitt die richtige Diagnose gestellt werden.

	Zahl	%
Richtige Diagnosen	10	90,9
Falsche Diagnosen	1	9,1
Unsichere Diagnosen	0	0

Tabelle 6: Genauigkeit der nachuntersuchten Falschdiagnosen n = 11

2. Nachuntersuchung der unsicheren Diagnosen

Von den damals im Kryostatschnitt nicht diagnostizierbaren Präparaten wurden 73 noch einmal mit den Kriterien nachuntersucht, wiederum ohne das Paraffinschnittergebnis zu kennen.
Bei der Nachuntersuchung konnte in zwei Fällen wieder keine sichere Entscheidung getroffen werden, in 63 Fällen stimmte die neue Diagnose mit der Paraffinschnittdiagnose überein, in acht Fällen tauchten Diskrepanzen zwischen der neuen Kryostatschnittdiagnose und der Paraffinschnittdiagnose auf.
Die neuerliche Betrachtung des Paraffinschnittes zeigte, daß es sich in drei Fällen um echte Falschdiagnosen handelte. Wiederum wurde in diesen drei Fällen ein Melanom nicht erkannt, da Zeichen der Malignität zwar auf dem Paraffinschnitt, nicht aber auf dem Kryostatschnitt zu erkennen waren. Diese Diagnosen sind als falsch-negativ zu werten.
Bei den übrigen fünf Präparaten konnte auch nach erneuter Betrachtung der Paraffinschnitte die neue Kryostatschnittdiagnose nicht korrigiert werden. Diese fünf Kryostatschnitte wurden daraufhin von einem unabhängigen Untersucher, der in der Diagnose des malignen Melanoms erfahren ist, neu beurteilt.
In allen fünf Fällen wurde die neue Kryostatschnittdiagnose bestätigt und auch die Betrachtung des Paraffinschnittes ergab, daß die damals gestellte Paraffinschnittdiagnose korrigiert werden mußte.
Damit erhöht sich die Zahl der jetzt richtig gestellten Diagnosen auf 68.

	Zahl	%
Richtige Diagnosen	68	93,2
Falsche Diagnosen	3	4,1
Unsichere Diagnosen	2	2,7

Tabelle 7: Genauigkeit der nachuntersuchten unsicheren Diagnosen n = 73

3. Genauigkeit und diagnostischer Wert der Nachuntersuchung

Insgesamt wurden 84 Kryostatschnitte mit den Kriterien nachuntersucht. 78 wurden richtig diagnostiziert, das ergibt eine Genauigkeit von 92,8 % für die Nachuntersuchung. 32mal (41,1 %) wurde ein Nävus diagnostiziert (richtig-negative Diagnosen), 46mal (58,9 %) ein Melanom (richtig-positive Diagnosen).
Vier Fälle (4,8 %) wurden falsch als Nävus diagnostiziert (falsch-negative Diagnosen) und in zwei Fällen (2,4 %) konnte auch mit den Kriterien keine sichere Aussage bezüglich der Diagnose gewonnen werden. Falsch-positive Diagnosen wurden nicht gestellt.

	Zahl	%
Richtige Diagnosen	78	92,8
Falsche Diagnosen	4	4,8
Unsichere Diagnosen	2	2,4

Tabelle 8: Genauigkeit der gesamten Nachuntersuchung n = 84

Die Fragestellung der Nachuntersuchung, ob durch die Anwendung dieser Kriterien eine Verbesserung der Genauigkeit bei der Kryostatschnittdiagnose erzielt werden kann, muß positiv beantwortet werden.
Die Quote der Falschdiagnosen und der nicht entscheidbaren Fälle wurde deutlich vermindert.

Ebenso konnte durch Anwendung der Kriterien auch in den Fällen eine eindeutige Diagnose gestellt werden, in denen damals die Paraffinschnittdiagnose auch kein eindeutiges Ergebnis brachte:
Von den 82 damals im Schnellschnitt unsicheren Diagnosen konnte in 15 Fällen auch im Paraffinschnitt keine eindeutige Diagnose gestellt werden. In allen 15 Fällen lautete die damalige Diagnose "Nävus", wobei in allen Fällen ein initiales Melanom nicht sicher ausgeschlossen werden konnte. Mit den Kriterien konnten alle 15 Fälle jetzt bereits im Kryostatschnitt diagnostiziert werden. In neun Fällen wurde die Diagnose "Melanom" gestellt, in fünf Fällen die Diagnose "Nävus", ein Fall war ein juveniles Melanom.
Die erneute Beurteilung des Paraffinschnittes bestätigte die neuen Kryostatschnittdiagnosen.

	Paraffinschnitt-diagnose: Melanom	Paraffinschnitt-diagnose: Nävus	total
Kryostatschnitt-diagnose: Melanom	46 richtig-positiv	0 falsch-positiv	46
Kryostatschnitt-diagnose: Nävus	4 falsch-negativ	32 richtig-negativ	36
	50	32	82

Tabelle 9: Diagnostischer Wert der Nachuntersuchung (18) n = 82

neue Diagnose:	9 (60 %)	Melanom
	5 (33,3 %)	Nävus
	1 (6,4 %)	juveniles Melanom

Tabelle 10: Nachuntersuchung der unsicheren Paraffinschnittdiagnosen n = 15

III. Auswertung der Kriterien

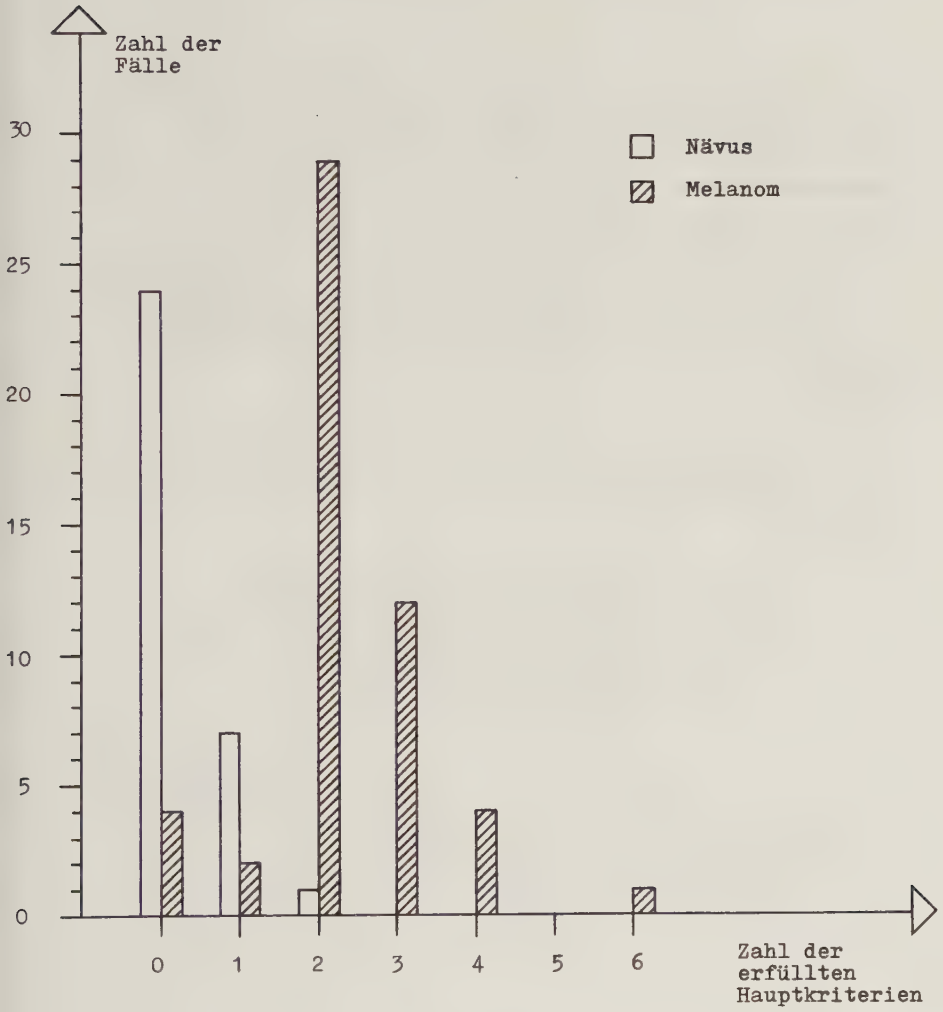
Waren in einem Präparat zwei oder mehr der von Braun-Falco et al (19) für ein Melanom als signifikant gefundenen Kriterien (Hauptkriterien) vorhanden, so lautete die Diagnose "Melanom". War nur ein oder gar kein Hauptkriterium vorhanden, wurde die Diagnose "Nävus" gestellt.

1. Zahl der erfüllten Hauptkriterien

Von den 32 richtig als Nävi diagnostizierten Fällen erfüllten 24 keines der sechs Hauptkriterien, sieben erfüllten ein Hauptkriterium und ein Fall, ein Spitz-Nävus, erfüllte zwei Hauptkriterien.
Bei den richtig diagnostizierten Melanomen wurden in 29 Fällen zwei Hauptkriterien gefunden, in 12 Fällen drei Hauptkriterien, in vier Fällen vier Hauptkriterien und in einem Fall alle sechs Hauptkriterien.
Die vier Falschdiagnosen entstanden, da in allen vier Fällen auf dem Kryostatschnittpräparat kein Hauptkriterium zu erkennen war und die Diagnose Nävus gefällt wurde,

während auf dem Paraffinschnitt die malignen Veränderungen erst deutlich wurden.
Bei den beiden nicht sicher entscheidbaren Fällen war jeweils nur ein Hauptkriterium zu erkennen, auf Grund des Zellmusters wurde jedoch die wahrscheinliche Diagnose gefällt.

Wie in den Arbeiten von Braun-Falco et al (19) und Korting et al (82) zeigte sich auch in dieser Untersuchung, daß bei dem Auftreten von drei Hauptkriterien und mehr, die Diagnose immer "Melanom" lautet. Überschneidungen gab es in dem einen Fall des Spitz-Nävus, der zwei Hauptkriterien erfüllte und in den zwei nicht sicher als Melanome zu diagnostizierbaren Fällen, die beide nur ein Hauptkriterium aufwiesen.



Graphik 2: Häufigkeitsverteilung der erfüllten Hauptkriterien bei Melanom und Nävus nach Braun-Falco et al (19)

2. Prüfung der Kriterien auf ihre Spezifität für die Melanomdiagnose

Es mußte noch geprüft werden, ob die Kriterien, die bei der Nachuntersuchung infolge der Ergebnisse von Braun-Falco et al (19) als Hauptkriterien für die Melanomdiagnose verwendet wurden, sich auch in dem jetzt untersuchten Material als spezifisch für ein Melanom erwiesen. Alle verwendeten Kriterien wurden nach der Häufigkeit ihres Vorkommens beim Melanom und beim Nävus aufgeschlüsselt und die Häufigkeit jedes Kriteriums beim Melanom ins Verhältnis zur Gesamthäufigkeit des Kriteriums gesetzt.

Als relativ spezifisch für das Melanom wurden die Kriterien angesehen, die in über 90 % der Fälle beim Melanom vorkamen.

Das waren:
1) Ulceration und Erosion
2) Adnexielle Tumorzellausbreitung
3) Infiltrative Tumorzellausbreitung
4) Mehr als vier Mitosen pro Gesichtsfeld
5) Allgemeiner Pleomorphismus
6) Pagetoide Zellen.

Diese Kriterien sind dieselben wie die zur Melanomdiagnose verwendeten. Somit wurde die Richtigkeit der Annahme dieser Kriterien als Hauptkriterien bestätigt.
Die übrigen Kriterien erwiesen sich als bedeutungslos für die Differentialdiagnose zwischen Nävus und Melanom.

Tabelle 11: Spezifität der Kriterien für die Melanomdiagnose

Kriterium	Häufigkeit beim malignen Melanom in %	Häufigkeit beim Nävuszellnävus in %	Häufigkeit beim malignen Melanom im Verhältnis zur Gesamthäufigkeit in %
1) Zellausbreitung			
a) epidermal	75	37,5	66,6
b) junktional	95,8	87,5	52,2
c) korial	89,5	78,1	53,4
d) adnexiell	12,5	0	100
e) infiltrativ	62,5	3,1	95,2

Tabelle 11 a)

Kriterium	Häufigkeit beim malignen Melanom in %	Häufigkeit beim Nävuszellnävus in %	Häufigkeit beim malignen Melanom im Verhältnis zur Gesamthäufigkeit in %
2) Transepidermale Elimination			
a) Pigment	79,1	81,2	49,3
b) Tumorzellen	68,7	56,2	55
3) Akanthose			
a) im Randbereich	8,3	12,5	39,9
b) Gesamtbereich	45,8	59,3	48,1
4) Atrophie	29,1	21,8	57,1
5) Ulceration und Erosion	6,2	0	100

Tabelle 11 b)

Kriterium	Häufigkeit beim malignen Melanom in %	Häufigkeit beim Nävuszellnävus in %	Häufigkeit beim malignen Melanom im Verhältnis zur Gesamthäufigkeit in %
6) Aussehen der atypischen Melanocyten			
a) uniformes Zellbild	56,2	68,7	44,9
b) multiformes Zellbild	39,5	21,8	64,4
7) Anzahl der Mitosen (pro Gesichtsfeld)			
a) 1 bis 3	43,7	18,7	70
b) 4 bis 7	14,5	0	100
c) 8	6,2	0	100

Tabelle 11 c)

Kriterium	Häufigkeit beim malignen Melanom in %	Häufigkeit beim Nävuszellnävus in %	Häufigkeit beim malignen Melanom im Verhältnis zur Gesamthäufigkeit in %
8) Pleomorphismus (Zell- und Kernpleomorphie)			
a) allgemein	75	6,2	92,3
b) pagetoide Zellen	18,7	0	100
9) Stromareaktion			
a) vorhanden	79,1	53,1	55,6
b) lateral	27	25	51,9
c) zentral	52	53,1	49,5

Tabelle 11 d)

nach Braun-Falco et al (19)

G. Diskussion

I. Probleme der Kryostatschnittbeurteilung bei Melanomen

1. Fehleranalyse und Fehlervermeidung

Die Falschdiagnosen der Nachuntersuchung entstanden aus zwei Gründen:

1) Zeichen der Malignität waren in dem für den Kryostatschnitt zur Verfügung stehenden Material nicht zu erkennen, wohl aber in dem Teil des Gewebes, das im Paraffinverfahren aufgearbeitet wurde.
2) Auf Grund des histologischen Bildes konnte keine eindeutige Diagnose gestellt werden, obwohl histologisch-zytologische Kriterien angewendet wurden. Die Ursache lag in der Art der Veränderungen, die Grenzfälle darstellen zwischen benignen Vorstufen und initialen Melanomen.

Um Fehler, die dem klinisch-histologischen Teil angehören, zu vermeiden, wurden von verschiedenen Autoren Forderungen aufgestellt:

1) der dickste Teil des Tumors sollte für die Gefrierschnittdiagnose verwendet werden (57, 62).
2) die gesamte Läsion sollte exzidiert werden, umgeben von einem schmalen Saum normaler Haut (58, 61, 65).
3) das Material sollte im Kryostaten senkrecht zur Hautoberfläche geschnitten werden (61, 62).
4) die Schnitte sollten dünn sein (62).

5) grundsätzlich sollte ein Teil des Materials für die Einbettung in Paraffin zur Verfügung stehen (48, 57, 98, 104).
6) da zwischen Schnell- und Paraffinschnitt beträchtliche Unterschiede im histologischen Bild bestehen, sollten zur Diagnose des Schnellschnittes nur erfahrene Histologen zugezogen werden (4, 49, 61, 70, 118).

2. Histologische Unterschiede zwischen Kryostat- und Paraffinschnitt

Das unterschiedliche histologische Bild, das Schnell- und Paraffinschnitt bieten, macht die Diagnosestellung in manchen Punkten schwierig. Bei der Paraffineinbettung tritt ein Schrumpfungseffekt ein, der die Zwischensubstanzen und die im Gewebe vorhandenen Hohlräume am stärksten betrifft (57, 61, 123).
Der weitgehende Wegfall dieses Schrumpfungseffektes beim Kryostatschnitt führt zu folgenden Erscheinungen:

1) alle Zellen erscheinen im Schnellschnitt um circa ein Drittel größer als im Paraffinschnitt (77, 104). Es ergibt sich ein "zellreicheres und großzelligeres Bild" (61).
2) die Zellgrenzen sind weniger scharf (61, 77, 104, 130).
3) "zwischen Epithel und Stroma werden keine Spaltbildungen beobachtet" (61).
4) "Lumina von Drüsen und Ausführungsgängen sind wesentlich enger und vielfach von Sekret ausgefüllt"(61).
5) "infolge geringerer Schrumpfung ist in den Kryostatschnitten die Tumordicke größer, und zwar ist die Abweichung vom Paraffinschnitt relativ umso stärker, je geringer die Eindringtiefe ist" (123).

6) durch die blassere Anfärbung der Chromosomen in der Teilungsphase sind Mitosen schwer zu diagnostizieren (1, 64, 77).

3. Histologische Schwierigkeiten bei der Melanomdiagnose im Schnellschnitt

Davis und Little (33) untersuchten die Gründe, die in ihrer Untersuchung dazu führten, daß im Schnellschnitt keine sichere Diagnose gestellt werden konnte, und fanden folgende Punkte:

1) oberflächlicher Sitz des Tumors
2) starkes lymphocyteres Infiltrat (auch 57)
3) partielle Tumorregression (auch 57)
4) ungewöhnliche Verteilung der Zellen
5) geringe Pigmentation
6) pseudoepitheliomatöse Hyperplasie und nävusähnliche Zellen (auch 53, 87)
7) allgemein geringe Mitoserate beim malignen Melanom verglichen mit anderen malignen Tumoren.

Andere Autoren wiesen darauf hin, daß durch starke Pigmentierung Kerndetails verdeckt werden können und die Diagnosestellung erschwert wird (1, 57, 64), zumal im Gefrierschnitt das Pigment dunkler erscheint als im Paraffinschnitt (57).

4. Interpretation der nachuntersuchten Fälle

Die Nachuntersuchung innerhalb dieser Studie zeigte, daß mit Hilfe der verwendeten histologisch-cytologischen Kriterien typische Melanomveränderungen gut von typischen Nävi abgegrenzt werden konnten.
Schwierigkeiten in der Kryostatschnittdiagnose bereiteten vor allem die Fälle, die Übergangsformen zwischen Nävuszellnävus und initialem Melanom darstellen.
Ulceration und Erosion, Zeichen des fortgeschrittenen Melanoms, fanden sich nur in 8,3 % der Melanome (vier Fälle). Dagegen handelte es sich in 38 % der mit den Kriterien als Melanome diagnostizierten Präparate um ein "Melanom in situ", d.h. die Veränderungen waren rein intraepidermal, eine Infiltration der Dermis lag nicht vor. Auch wurden oft Übergänge von schwerer melanocytischer Hyperplasie (SMH) und schwerer melanocytischer Dysplasie (SMD) in maligne Melanome gesehen.

In zwei Fällen konnte die Diagnose nicht mit Hilfe der Kriterien gestellt werden, in denen nur ein Hauptkriterium gefunden wurde (das Vorkommen pagetoider Zellen bzw. das Vorliegen infiltrativen Wachstums). In diesen Fällen machte das unruhige Zellmuster die Diagnose "Melanom" sehr wahrscheinlich.

Auf der Seite der benignen Veränderungen mußte das Vorkommen eines Nävuszellnävus zusammen mit einer atypischen melanocytischen Hyperplasie (AMH) von initialen Melanomen abgegrenzt werden.

Auch trat in immerhin 18,7 % der benignen Veränderungen eine geringe Anzahl von Mitosen (eins bis drei pro Gesichtsfeld) auf, in zwei Fällen auch in Kombination mit einzelnen pleomorphen Zellen.

II. Histologische Schwierigkeiten in der Differentialdiagnose zwischen Nävus und Melanom

1. Melanomentstehung

a) Zusammenhang von Melanom und Nävuszellnävus

In der Literatur ist man sich im allgemeinen einig, daß kongenitale Riesennävi ein hohes Potential zur malignen Entartung besitzen (5, 40). Verschiedene Ansichten herrschen über den Zusammenhang zwischen dem erworbenen Nävuszellnävus und der Entstehung eines malignen Melanoms: Allen (6) und Allen und Spitz (7) waren der Ansicht, daß alle Melanome der Haut und Schleimhaut, mit Ausnahme derer, die auf einem Nävus coeruleus entstehen, auf dem Boden eines Junktionsnävus oder der junktionalen Komponente des Compound Nävus entstehen. Intradermale Nävi wurden als gutartig angesehen.
Okun et al (99, 100) brachten den Beweis, daß auch auf einem intradermalen Nävus die Entstehung eines Melanoms möglich ist, wenn auch dieser Fall eher selten eintritt.
Die Angaben über die prozentuale Entstehung eines Melanoms auf einem Nävuszellnävus differieren sehr stark zwischen den einzelnen Autoren:
Becker (13) fand in 23 % der Melanome einen Zusammenhang, Clark (24) in 9,6 %, Cochran (31) in 65 %, Little (87) in 40 %, Storck (124) in 50 %, Sagebiel (114) in 38 % und Ackerman (1) fand in 50 % der oberflächlich spreitenden Melanome Reste von Nävuszellen.
Mc Govern meinte, daß die meisten malignen Melanome auf einem Junktions- oder Compound Nävus entstehen, wobei das histologische Muster des Junktionsnävus verloren geht (53, 58).

Dabei widersprach er dem Konzept von Mishima, der die Melanomentstehung in zwei Quellen aufteilte: einerseits den Junktionsnävus, der zu einem nävocytischen Melanom führt, andererseits die Präkanzerose Dubreuilh, auf deren Boden ein melanocytisches Melanom entsteht (97). Dieses Konzept konnte sich aber nicht durchsetzen, da Melanocyten und Nävocyten nicht als verschiedene Zelltypen angesehen werden (86).

Clark et al (25, 28) meinten, daß die Melanome nicht generell auf Nävi entstehen und daß der Ursprung von einem Nävus "eher die Ausnahme als die Regel" ist, daß aber prinzipiell alle Melanomtypen sowohl auf einem vorher bestehendem Nävus, als auch de novo, d.h. von offensichtlich normalen, intraepidermalen Melanocyten ausgehend, entstehen können.

In den neuesten Arbeiten setzt sich immer mehr die Meinung durch, daß gewöhnliche Junktionsnävi nichts mit der Entstehung eines malignen Melanoms zu tun haben. Elder et al (41) betonte, daß ein gewöhnlicher Junktionsnävus und Compound Nävus unschuldig an der Melanomentstehung sind, daß aber Junktionsnävi, die Dysplasien aufweisen, Melanomvorläufer sein können.

b) Neue Theorien der Melanomentstehung

Clark et al teilten die Melanomentstehung in eine radiale Wachstumsphase (RGP) und eine vertikale Wachstumsphase (VGP) ein. Clark wollte diese Begriffe aber nicht geometrisch verstanden wissen. Die neoplastischen Zellen der RGP wachsen sowohl aufwärts Richtung stratum corneum, als auch einwärts Richtung Dermis und zentrifugal innerhalb der Epidermis. Da in dieser Wachstumsphase aber eine sehr gut ausgebildete Immunantwort des Körpers vorherrscht,

werden die in Richtung Dermis wachsenden Zellen zerstört und es resultiert ein Nettowachstum, das einer langsamen radialen Vergrößerung der Läsion entspricht. Die VGP entspricht einem Nettowachstum, das senkrecht zum Nettowachstum in der RGP erfolgt. Die Tumorzellen dringen tief in die reticuläre Dermis ein. Die Immunantwort ist gering ausgeprägt und der Tumor hat die Kompetenz zur Metastasenbildung erworben, während eine Metastasierung in der RGP sehr selten ist.
Die RGP findet sich beim LMM, SSM und ALM in unterschiedlicher Dauer, am längsten beim LMM, relativ kürzer beim SSM und in mittlerer Dauer beim ALM. Beim NM dagegen wurde nur die direkte Tumorausbreitung in der VGP beobachtet. Die "intraläsionale Transformation" entspricht der Erscheinung von Populationen neuer, unterschiedlicher Zelltypen innerhalb der VGP. Histologisch gleichen sich die VGP der verschiedenen Melanomtypen, während in der RGP eine Differenzierung der Typen gut möglich ist (25, 28, 39).

Ackerman erschien es biologisch unmöglich, daß das noduläre Melanom nur eine vertikale Wachstumsphase haben sollte, und keine radiale. Er stellte ein einheitliches Konzept der Melanomentstehung auf, nach dem alle primären malignen Melanome der Haut in der Epidermis auf dieselbe Art und Weise entstehen. Ausnahmen sind die Melanome, die auf einem Nävus coeruleus entstehen, die, die in großen kongenitalen melanocytischen Nävi entstehen, und die, die in der dermalen Komponente eines erworbenen melanocytischen Nävus beginnen.

Die früheste Veränderung ist eine Proliferation einzelner epidermaler Melanocyten in der Basalschicht, wobei die Melanocyten noch keine Atypien zeigen. Allmählich zeigen einzelne Melanocyten Atypien und konfluieren zu kleinen Nestern an der dermo-epidermalen Junktion. Mit der Zeit dominieren Nester atypischer Melanocyten über einzelne

Melanocyten. Die Nester variieren in Größe und Form, und tendieren zum Zusammenfließen. Eine Invasion atypischer Melanocyten in die Dermis erfolgt erst, nachdem sich Nester in der Dermis gebildet haben (1, 2, 73).

Mc Govern (55) sah die Melanomtypen nicht als Repräsentanten verschiedener Neoplasmen, sondern als Wachstumsmuster, die das Resultat sind aus Tumoraggression einerseits und Widerstand des Gewebes andererseits.

2. Grenzfälle zwischen Benignität und Malignität

Um den Übergang einer gutartigen Veränderung in den Zustand der Malignität zu beschreiben, wurde eine Reihe von unterschiedlichen Begriffen und Definitionen verwendet, die zu einer Verwirrung der Begriffe in diesem Bereich geführt haben.

a) Aktiver Junktionsnävus

Allen, der die Entstehung eines Melanoms von der junktionalen Komponente eines Nävus ausgehen sah, verwendete den Begriff des "aktiven junktionalen Nävus".
In einem aktiven Nävus verändern sich die in der Junktionszone liegenden Zellen in Richtung auf Melanomzellen. In fortgeschrittenen Fällen liegen die Zellen oft einzeln oder in kleinen Gruppen in den oberen Schichten der Epidermis bis zum stratum corneum (6).
Lund und Stobbe (89) hingegen sahen in der junktionalen Proliferation selbst noch keine Präkanzerose.
Becker (13) beschrieb den aktiven Junktionsnävus so:
"Die benignen neoplastischen Nävuszellen sind hyperpigmentiert, wie die umgebende Epidermis. Das stratum corneum enthält viele pigmentierte Zellreste, aber deutlich

isolierte oder gruppierte Tumorzellen werden nicht an diesem Ort gesehen".
Ackerman (1) und Jones et al (71) lehnten diesen Begriff ab, da er niemals präzise definiert wurde. Jones et al (71) bemerkten, daß Allen diese Bezeichnung synonym mit Melanom in situ verwendete. Sie untersuchten 26 Präparate nach, die als aktive oder atypische junktionale Nävi diagnostiziert worden waren und fanden in 15 Fällen maligne Melanome.
Elder et al (41) definierten den aktiven junktionalen Nävus neu als dysplastischen Nävus und sahen in diesem einen Melanomvorläufer.

b) Early Malignancy

Mc Govern bezeichnete als "early malignancy" ein histologisches Bild, bei dem die Melanocyten zwischen und auf den Reteleisten proliferieren. Besonders starker Malignitätsverdacht besteht, wenn die Nesterbildung verloren geht. Jedoch sollte man in Zweifelsfällen für Nichtmalignität plädieren, wenn diskrete Zellhaufen vorhanden sind und eine kontinuierliche Proliferation der Melanocyten fehlt (57).

c) Melanocytische Hyperplasie und Dysplasie

Gartmann (52) beschrieb als Melanomvorläufer verschiedene rein intraepidermal ablaufende hyperplastische bis dysplastische Prozesse, die im Bereich von Nävuszellnävi stattfinden und zwischen denen es fließende Übergänge gibt.

1) Die einfache Melanocytenhyperplasie ist eine benigne Veränderung, wie sie in den Frühstadien eines Junktionsnävus gefunden wird. Sie besteht aus einer vermehrten Ansammlung von Melanocyten ohne Zell- und Kernatypie, die als "clear cells"

in Erscheinung treten. Man sieht eine Proliferation der epidermisständigen Melanocyten und eine Bildung von Zellnestern (52). Diese gutartige Form der Hyperplasie wird auch von anderen Autoren in ähnlicher Weise beschrieben (41, 114).

2) Die atypische melanocytische Hyperplasie (AMH) besitzt bereits malignes Potential. Melanocyten unterschiedlicher Größe, teilweise mit atypischen Kernen, überfüllen einzeln oder in Gruppen die Basalschicht und die angrenzende Stachelzellschicht (52). Auch Ainsworth et al (5) beschrieben die AMH in gleicher Weise, die bei der sogenannten "nävoiden Lentigo" oft gefunden wird.
3) Der schweren melanocytischen Hyperplasie (SMH) liegen dieselben Veränderungen zugrunde wie der AMH, nur in stärkerem Maße. Man findet erhebliche Zell- und Zellkernatypien, ebenso einige Mitosen. Gartmann (52) sieht die SMH als vergleichbar an mit der von Mc Govern beschriebenen "early malignancy" des Junktionsnävus.
4) Die schwere melanocytische Dysplasie (SMD) zeigt die Veränderungen in noch stärkerem Maße. Es treten pagetoide Zellen auf, atypische Spindelzellen, Riesenzellen und vielkernige Zellen, Mitosen, zahlreiche Melanomzellnester und eine Störung der Kern-Plasmarelation (52). Reed et al (111) bezeichneten die melanocytische Dysplasie ebenfalls als "Precursor"-Form, gekennzeichnet durch atypische Melanocyten in lentiginösem und junktionalem Verteilungsmuster, cytologische Dysplasie und das Vorkommen irregulärer Melanocytennester.
   Elder et al (41) sprachen bei einem SSM in situ von einer schweren melanocytischen Dysplasie und noch nicht von einem Melanom. "Wir machen keine Melanomdiagnose ohne Invasion".

d) Melanom in situ

Als ein "Melanom in situ" wird eine Läsion bezeichnet, die viele histologische Malignitätskriterien aufweist, aber noch vollkommen intraepidermal liegt (41, 55, 86, 110). Sagebiel (114) wich von dieser Definition etwas ab, indem er ein SSM in situ als Kombination sah, aus AMH, Immunantwort und Mikroinvasion an einem lokalisierten Herd.

e) Borderline minimal deviation Melanom und
Minimal deviation Melanom

Reed et al (109) beschrieben ein "minimal deviation" Zellmuster bei Melanomen, in dem die Zellen von den Zellen eines erworbenen melanocytischen Nävus nur gering abweichen. Es finden sich nur geringe Grade cytologischer Atypie. Die Zellen sind durchgehend uniform, Pleomorphismus fehlt. Diese Zellmuster können in isolierten Herden vieler Melanome gefunden werden, besonders in der vertikalen Wachstumsphase des SSM verbunden mit anderen Malignitätszeichen, so daß sie keine diagnostischen Schwierigkeiten bereiten. Sie können aber auch dominieren und das Bild beherrschen, so daß die Abgrenzung zu einer gutartigen Veränderung schwierig wird. In diesen Fällen sollte besonders auf das Vorhandensein "zellulärer Atypie, ungewöhnlicher Aggregation von Zellen, regionalen Variationen des Zellmusters und Immunantwort" geachtet werden.
1981 schrieb Reed: "In der Praxis sollten Borderline Melanome nur Läsionen einschließen, in denen die cytologische Dysplasie mäßig ist und die Tumorzellen einen Plaque oder Knoten formen".
Die "Borderline minimal deviation Melanome" definierte er als Level III Melanome mit dem "minimal deviation" Zellmuster, die einen Plaque formen. Unter "Minimal deviation Melanomen" versteht er Level IV Melanome im Zusammenhang mit nur mäßiger Dysplasie.

Er meinte, daß eine geringe cytologische Dysplasie ohne klinische Bedeutung ist. Beträgt die dysplastische Komponente nur 25 % oder weniger der gesamten Melanocytenpopulation, so sollte die Läsion als atypischer Nävus klassifiziert werden. Beträgt sie mehr als 50 %, so kann die Nävuszellkomponente hingegen diagnostisch vernachlässigt werden.
Das Vorkommen dysplastischer Veränderungen im Zusammenhang mit nodulärem Wachstum rechtfertigt jedoch in keiner Weise die Diagnose einer unkomplizierten Dysplasie, sondern stellt eine Indikation für die Diagnose des "Minimal deviation Melanoms" dar (111).

f) Dysplastisches Nävussyndrom

Als Melanomvorläufer wird auch der "dysplastische Nävus" (59) angesehen, wie er beim familiären BK-Mole Syndrom (27) und beim nichtfamiliären Syndrom des dysplastischen Nävus (40) in gleicher Weise auftritt.
Clark (27) beschrieb die Mäler des BK-Mole Syndroms als atypische melanocytische Hyperplasie auf dem Boden eines Compound Nävus, d.h. die Verteilung "atypischer Melanocyten entweder einzeln oder in irregulären ellipsoiden Nestern entlang einer Achse, die sich parallel der dermoepidermalen Grenze erstreckt" (ebenso 20).
Elder et al (40, 41) stellten folgende histologische Merkmale des dysplastischen Nävus heraus, wobei sie zwei Erscheinungsmuster - lentiginöse melanocytische Dysplasie und epitheloidzellige melanocytische Dysplasie - unterschieden.

"Kernpleomorphismus und Hyperchromatismus
lymphocytäre Immunantwort und Fibroplasie
Anwesenheit kleiner pigmentierter dermaler
Nävuszellen,

lentiginöse melanocytische Dysplasie
irreguläre basale Melanocyten, keine Nester
starker Retraktionsartefakt des Cytoplasmas
häufig junktional ohne dermale Komponente

epitheloidzellige melanocytische Dysplasie:
Epitheloidzellen mit staubigem Pigment
prominente Nucleoli
laterale Fusion und Pleomorphismus der Nester".

Auch Kamino (74) beschrieb, daß Veränderungen an den Rändern eines typischen melanocytischen Nävus im Sinne von Atypien und Pleomorphismen der Zellen der Boden für die Entstehung eines malignen Melanoms sein können.

Mc Kie (76) wies darauf hin, daß Nävi dieser Art, soweit sie einzeln vorkommen, früher als "melanocytische Nävi mit ungewöhnlicher junktionaler Aktivität" und in letzter Zeit als "atypische melanocytische Hyperplasie" bezeichnet wurden.

Die oben beschriebenen Veränderungen sind alle als Melanomvorläufer aufzufassen, wobei sich die einzelnen Begriffe oft überschneiden. Ackerman (1) lehnte Begriffe wie "junktionale Aktivität, melanocytische Dysplasie" usw. ab und schlug vor, die Läsionen durch das Vorkommen typischer oder atypischer Melanocyten zu kennzeichnen und so die Begriffsverwirrung zu vermeiden.

3. Zusammenstellung der Malignitätskriterien aus der Melanomliteratur

Um diese verdächtigen Melanomvorläufer von gutartigen Veränderungen abzugrenzen, werden von verschiedenen Autoren übereinstimmend folgende histologisch-cytologischen Kriterien genannt.
Verdächtig für das Vorliegen einer malignen Veränderung sind:

1) eine große laterale Ausdehnung der Veränderung (größer als 6 mm) (1, 74)
2) Asymmetrie der Läsion (1,74)
3) erhöhte Zahl atypischer Melanocyten in der Epidermis (1, 39, 62, 86, 109)
4) Hyperchromatismus und Pleomorphismus (39, 86, 109)
5) mitotische Aktivität (1, 28, 57, 62, 109)
6) "Lack of maturation", d.h. die Melanocyten nehmen in Richtung Dermis nicht an Größe ab (1, 39, 86)
7) horizontale Extension atypischer Melanocyten in die Epidermis (1, 39, 86, 88)
8) variable cytologische Muster innerhalb der Läsion (1, 12, 28, 86, 109)
9) Variation der Nester in Größe und Form mit Tendenz zum Konfluieren und einem Sitz weit oberhalb der dermo-epidermalen Junktion (1, 74)
10) Präsenz atypischer Melanocyten in adnexiellen Strukturen (1, 74)
11) entzündliches Infiltrat und Zeichen der Regression (12, 39, 57, 86, 109)
12) regionale Verschiedenheit in der Pigmentverteilung und Vorkommen atypischen Pigments in der Epidermis (39, 62, 109).

Die Autoren sind sich dabei einig, daß ein Melanom nicht durch ein einziges Kriterium diagnostiziert werden darf, sondern daß erst eine Kombination von Kriterien zur Melanomdiagnose führen darf (1, 41, 88).

H. Zusammenfassung

Die Genauigkeit und der diagnostische Wert der Schnellschnittuntersuchung mit dem Kryostaten beim primären malignen Melanom der Haut ist hoch. Die retrospektive Untersuchung von 773 Fällen, bei denen unter dem klinischen Verdacht eines malignen Melanoms in den Jahren 1974 bis 1981 ein Kryostatschnitt angefertigt wurde, ergab eine diagnostische Genauigkeit der Schnellschnittuntersuchung in 87,3 %. Eine falsche Diagnose wurde in 2,1 % gestellt (16 Fälle, davon 12 falsch-negativ, 4 falsch-positiv) und in 10,6 % konnte keine sichere Diagnose gestellt werden.

Die Aufschlüsselung der Differentialdiagnosen der richtig erkannten Läsionen ergab, daß die pigmentierten melanocytischen und nävocytischen Veränderungen die größte Gruppe der Läsionen bilden, die klinisch einem Melanom ähneln. Dabei bildete die Abgrenzung zu den Nävi klinisch das Hauptproblem.

Auch bei der Diagnosestellung im Schnellschnitt stellte die Differenzierung "Melanom-Nävuszellnävus" das größte Problem dar, besonders die Läsionen, die Grenzfälle zwischen benignen nävocytischen Veränderungen und einem initialen Melanom sind.

Die Abgrenzung zu anderen Veränderungen - Basaliom, Angiom, Verruca seborrhoica usw. - bereitete keine Schwierigkeiten.

84 Präparate, die ursprünglich falsch diagnostiziert worden waren oder bei denen keine sichere Diagnosestellung möglich war, wurden mit Hilfe histologisch-cytologischer Kriterien nachuntersucht. In 92 % dieser Fälle konnte jetzt die richtige Diagnose gestellt werden, in 4,8 % wurden falsche Diagnosen gestellt (alle falsch-negativ) und in 2,4 % der Fälle blieb die Diagnose unsicher.

Damit erwiesen sich einerseits die verwendeten Kriterien als wirksam bei der Abgrenzung eines Nävuszellnävus von einem Melanom, andererseits zeigte sich, daß die Genauigkeit der Kryostatschnittdiagnose durch die Anwendung von Kriterien noch einmal deutlich verbessert werden konnte.

Diese Studie zeigt, daß das Kryostatschnittverfahren eine geeignete Methode zur Früherkennung der primären malignen Melanome der Haut ist.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Ackerman A.B., Su W.P.D.: Histology of cutaneous malignant melanoma, in: Malignant melanoma. Ed.: A.W. Kopf et al, Masson Publishing USA, 1979.
2. Ackerman A.B.: Malignant Melanoma. A unifying concept. Am.J.Dermatopath. 2(4):309-313, 1980.
3. Ackerman A.B.: Clinical Diagnosis of malignant melanoma in situ, in: Pathology of malignant melanoma, Ed.: A.B. Ackerman, Masson Publishing USA, 1981.
4. Ackerman L.V., Ramirez G.A.: The indications for and limitations of frozen section diagnosis. Br.J.Surg. 46:336-350, 1959.
5. Ainsworth A.M., Folberg R., Reed R.J., Clark W.H.Jr.: Melanocytic nevi, melanocytomas, melanocytic dysplasias and uncommon forms of melanoma, in: Human malignant melanoma, Ed.: W.H. Clark, L. Goldman, M.J. Mastrangelo, Grune & Stratton, New York, 1979.
6. Allen A.C.: A reorientation on the histogenesis and clinical significance of cutaneous nevi and melanomas. Cancer 2:28-56, 1949
7. Allen A.C., Spitz S.: Malignant melanoma. A clinicopathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis. Cancer 6:1-45, 1953.
8. Arrington J.H., Reed R.J., Ichinose H., Krementz E.T.: Plantar lentiginous melanoma: A distinctive variant of human cutaneous malignant melanoma. Am.J.Surg. Pathol. 1(2):131-143, 1977.
9. Balda B.R.: Epidemiologie kutaner maligner Melanome. Münch.med.Wschr. 123:1923-1926, 1981.
10. Beardmore G.L.: The epidemiology of malignant melanoma in Australia, in: Melanoma and skin cancer, Proceedings of the International Cancer Conference Sydney 1972, V.C.N. Blight, 1973.
11. Becker S.W., Fitzpatrick T.B., Montgomery H.: Human melanogenesis: cytology and histology of pigment cells. A.M.A.Arch.Dermat.Syph. 65:511-523, 1952.
12. Becker S.W.: Pitfalls in the diagnosis and treatment of melanoma. Arch.dermatol. 1969:11-30, 1953.
13. Becker S.W.: The diagnosis and treatment of pigmented moles and melanomas. III.Med.J. 105:113-118, 1954.

14. Booher R.J.: Recognition and treatment of melanoma. Surg.Clin.North.Am. 49:389, 1969.

15. Braun-Falco O.: Maligne Melanome der Haut aus dermatologischer Sicht. Chirurg 45:345-356, 1974.

16. Braun-Falco O.: Probeexcision bei melanomverdächtiger Neubildung? Hautarzt: 26:390-391, 1975.

17. Braun-Falco O.: Maligne Melanome der Haut, Einschätzung der Prognose, Vorgehen bei Verdacht. Münch.med. Wschr.122:191-192, 1980.

18. Braun-Falco O., Konz B.: Intraoperative Kryostatschnittdiagnostik bei Verdacht auf malignes Melanom. Münch.med.Wschr. 122:193-196, 1980.

19. Braun-Falco O., Korting H., Konz B.: Histological and cytological criteria in the diagnosis of malignant melanomas by cryostat sections. Virchows Arch. (Pathol.Anat.) 393:115-121, 1981.

20. Braun-Falco O.: Neuere Entwicklungen: Frühdiagnose und Melanomvorläufer. Münch.med.Wschr. 123:1916-1918, 1981.

21. Braun-Falco O., Schmoeckel Chr.: Maligne Melanome, Klinische Formen, Differentialdiagnose und Prognose. Münch.med.Wschr. 123:1927-1932, 1981.

22. Bredahl E., Simonsen J.: Routine performance of intraoperative frozen section microscopy, with particular reference to diagnostic accuracy. Acta Pathol. Microbiol.Scand.(Suppl.) 212:104-111, 1970.

23. Clark W.H.: A classification of malignant melanomas in man correlated with histogenesis and biological behavior, in: Advances in biology of skin. Ed.: W. Montagna F.Hu., London Pergamon Press, 1967.

24. Clark W.H., From L., Bernardino E.A., Mihm M.C.: The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. Cancer Res. 29:705-715, 1969.

25. Clark W.H., Ainsworth A.M., Bernardino E.A., Yang Ch., Mihm M.C., Reed R.J.: The developmental biology of primary human malignant melanomas. Sem.Oncol. 2:83-103, 1975.

26. Clark W.H.: Clinical diagnosis of cutaneous malignant melanoma. JAMA 236:484, 1976.

27. Clark W.H., Reimer R.R., Greene M., Ainsworth A.M., Mastrangelo M.J.: Origin of familiar malignant melanomas from heritable melanocytic lesions. Arch.Dermatol. 114:732-738, 1978.

28. Clark W.H., Folberg R., Ainsworth A.M.: Tumor progression in primary human cutaneous malignant melanomas, in: Human malignant melanoma, Ed.: W.H. Clark, L. Goldman. M.J. Mastrangelo, Grune & Stratton, New York 1979 a.

29. Clark W.H., Ainsworth A.M., Mihm M.C.: The clinical manifestations of primary cutaneous malignant melanomas, in: Human malignant melanoma, Ed.: W.H. Clark, L. Goldman. M.J. Mastrangelo, Grune & Stratton, New York, 1979 b.

30. Clark W.H., Bernardino E.A., Reed R.J., Kopf A.W.: Acral lentiginous melanomas including melanomas of mucous membranes, in: Human malignant melanoma, Ed.: W.H. Clark, L. Goldman, M.J. Mastrangelo, Grune & Stratton, New York, 1979 c.

31. Cochran A.J.: Histology and prognosis in malignant melanoma. J.Pat. 97:459-468, 1969.

32. Das Gupta T.K.: Current concepts on malignant melanoma, in: Surgery Annual 1970:183-206. Ed.: P. Cooper, L.M. Nyhus, Appleton - Century - Crofts, New York, 1970.

33. Davis N.C., Little J.H.: The role of frozen section in the diagnosis and management of malignant melanoma. Br.J.Surg. 61:505-508, 1974.

34. Davis N.C.: Cutaneous melanoma, the Queensland experience. Curr.Probl.Surg. 13:1-63, 1976.

35. Davis N.: Punch biopsy in the diagnosis of melanoma. JAMA 240:480, 1978.

36. Drzewiecki K.T., Ladefoget C., Christensen H.E.: Biopsy and prognosis for cutaneous malignant melanomas in clinical stage I. Scand.J.Plast.Reconstr. Surg. 14:141-144, 1980.

37. Dubreuilh M.W.: De la mélanose circonscripte précancéreuse. Ann.Derm.Syph. (Paris) 3:129, 1912.

38. Edwards E.A., Duntley S.Q.: The pigment and color of living human skin. Amer.J.Anat. 65:1, 1939.

39. Elder D.E., Ainsworth A.M., Clark W.H.Jr.: The surgical pathology of cutaneous malignant melanoma, in: Human malignant melanoma, Ed.: W.H. Clark, L. Goldman, M.J. Mastrangelo, Grune & Stratton, New York, 1979.

40. Elder D.E., Ch.B., Goldman L.I., Goldman S.C., Greene M.H., Clark W.H.Jr.: Dysplastic nevus syndrome. Cancer 46:1787-1794, 1980.

41. Elder D.E., Ch.B., Greene M.H., Bondi E.E., Clark W.H.Jr.: Acquired melanocytic nevi and melanoma, the dysplastic nevus syndrome, in: Pathology of malignant melanoma. Ed.: A.B. Ackerman, Masson Publishing USA, 1981.

42. Eldh J.: Excisional biopsy and delayed wide excision versus primary wide excision of malignant melanoma. Scand.J.Plast.Reconstr.Surg. 13:341-345, 1979.

43. Elwood J.M., Lee J.A.H.: Recent data on the epidemiology of malignant melanoma. Sem.Oncol. 2:149-154, 1975.

44. Epstein E., Bragg K., Linden G.: Biopsy and prognosis of malignant melanoma. JAMA 208:1369-1371, 1969.

45. Epstein E.: Effect of biopsy on the prognosis of melanoma. J.Surg.Oncol. 3:251-255, 1971.

46. Ewing J.: The diagnosis of cancer. J.Am.M.Ass. 84:1-4, 1925.

47. Fitzpatrick T.B., Breathnach A.S.: Das epidermale Melanin-Einheit-System. Dermatol.Wschr. 147:481-489, 1963.

48. French A.J., Lafler C.J.: Frozen sections, rapid tissue diagnosis. J.Mich.med.Soc. 59:591-594, 1960.

49. Funkhouser J.W., Oosting M., Zipf R.E., Wenyon C.E.M., B.Ch.: Evaluation of frozen sections using the cryostat. Amer.Surg. 32:416-418, 1966.

50. Gartmann H.: Welche Hautveränderungen sind als verdächtig auf ein Melanom anzusehen? Pädiat.Prax. 3:265-268, 1964.

51. Gartmann H.: Zur Dignität der nävoiden Lentigo. Z.Hautkr. 53:91-100, 1978.

52. Gartmann H., Pullmann H.: Vorläufer und Frühformen der malignen Melanome der Haut aus histologischer Sicht. Z.Hautkr. 56:509-934, 1981.

53. Mc Govern V.J., Caldwell R.A., Duncan C.A., Finlay-Jones L.R., Hardy E.G., Hicks J.D., Little J.H., Quinn R.L.: Moles and malignant melanoma: terminology and classification. Med.J.Aust. 1:123-125, 1967.

54. Mc Govern V.J.: The classification of melanoma and its relationship with prognosis. Pathology 2:85-98, 1970.

55. Mc Govern V.J.: Melanoma: Growth patterns, multiplicity and regression, in: Melanoma and skin cancer, Proceedings International Cancer Conference, Sydney 1972, V.C.N. Blight, 1973 a.

56. Mc Govern V.J., Mihm M.C., Bailly Ch., Booth J.C., Clark W.H.Jr., Cochran A.J., Hardy E.G., Hicks J.D., Levene A., Lewis M.G., Little J.H., Milton G.W.: The classification of malignant melanoma and its histologic reporting. Cancer 32:1446-1457, 1973 b.

57. Mc Govern V.J.: Frozen section in the diagnosis of melanoma, in: Malignant melanoma, clinical and histopathological diagnosis. Wiley and Sons, New York 1976.

58. Mc Govern V.J.: Aetiology of melanoma, classification and histological reporting, spontaneous regression, frozen section diagnosis, in: Malignant melanoma of the skin and membranes, Ed.: G.W. Milton, Churchill Livingstone, Edinburgh 1977.

59. Greene M.H., Clark W.H.Jr., Tucker M.A., Elder D.E., Kraemer K.H., Fraser M.C., Bondy E.E., Guerry D., Tuthill R., Hamilton R., La Rossa D.: Precursor naevi in cutaneous malignant melanoma: a proposed nomenclature. Lancet: 1024, 1980.

60. Harris M.N., Gumport S.L.: Biopsy technique for malignant melanoma. J.Dermat.Surg. 1:24-27, 1975.

61. Hermanek P., Bünte H.: Die intraoperative Schnellschnittuntersuchung, Urban & Schwarzenberg, München, 1972.

62. Hermanek P., Schellerer W.: Schnellschnittdiagnostik bei malignem Melanom. Münch.med.Wschr. 114:970-973, 1972.

63. Hiles R.W., Bodenham D.C., Lloyd O.C., Mansell P.W.A., Cordin C.W.: Malignant melanoma of the skin, in: Recent advances in surgery, Ed.: S. Taylor, 7th ed.London, Churchill, 1969.

64. Hirst E., Mc Carthy S.W., Bale P.M.: Frozen section diagnosis of cutaneous malignancy, in: Melanoma and skin cancer, Proceedings International Cancer Conference, Sydney 1972, V.C.N.Blight, 1973.

65. Horn R.C.Jr.: What can be expected of the surgical pathologist from frozen section examinations. Surg.Clin.N.Amer. 42:443-454, 1962.

66. Hu F.: Melanocyte cytology in normal skin, in: Pathology of malignant melanoma, Ed.: A.B. Ackerman, Masson Publishing USA, 1981.

67. Hughes L.E.: The place of frozen section in the practical management of melanoma. Br.J.Surg. 62:840-844, 1975.

68. Hundeiker M.: Pigmentierte Hautgeschwülste. Deutsches Ärzteblatt 76:2233-2238, 1979.

69. Hutchinson J.: Senile freckles. Arch.Surg. 3:319, 1892.

70. Jennings E.R., Landers J.W.: The use of frozen section in cancer diagnosis. Surg.Gynec.Obstet. 104:60-62, 1957.

71. Jones R.E., Cash M.E., Ackerman A.B.: Malignant melanomas mistaken histologically for junctional nevi, in: Pathology of malignant melanoma, Ed.: A.B. Ackerman, Masson Publishing USA, 1981.

72. Jones W., Davies K., Jones W.M., Roberts M.M.: Malignant melanoma of the skin: Prognostic value of histology in 89 casa. Br.J.Cancer 22:452-460, 1968.

73. Kamino H., Ackerman A.B.: Malignant melanoma in situ: the evolution of malignant melanoma within the epidermis, in: Pathology of malignant melanoma, Ed.: A.B. Ackerman, Masson Publishing USA, 1981 a.

74. Kamino H., Ackerman A.B.: The problems of interpreting the meanings of atypical melanocytes and unusual patterns of melanocytes within the epidermis, in: Pathology of malignant melanoma, Ed.: A.B. Ackerman, Masson Publishing USA, 1981 b.

75. Kerl H., Hödl S., Stettner H.: Acral lentiginous melanoma, in Pathology of malignant melanoma, Ed.: A.B. Ackerman, Masson Publishing USA, 1981.

76. Mc Kie R.M.: Which moles matter? The association between melanocytic naevi and malignant melanomata. Br.J.Dermatol. 105:607-609, 1981.

77. Knoth W., Ehlers G.: Vergleichende histologische Untersuchungen an nativen und formalinfixierten Hautschnitten nach Anwendung vier verschiedener Präparationsverfahren. Dermatol.Wschr. 146:623-640, 1961.

78. Knutson C.O., Hori J.M., Spratt J.S.: Melanoma. Curr.Probl.Surg.: 1-55, 1971.

79. Kopf A.W., Mintzis M., Bart R.S.: Diagnostic accuracy in malignant melanoma. Arch.Dermatol. 111:1291-1292, 1975.

80. Kopf A.W., Bart R.S., Rodriguez-Sains R.S.: Malignant melanoma, a review. J.Dermatol.Surg.Oncol. 3:41-125, 1977.

81. Kopf A.W., Bart R.S., Rodriguez-Sains R.S., Ackerman A.B.: Classification and clinical diagnosis, in: Malignant melanoma, Ed.: A.W.Kopf et al, Masson Publishing USA, 1979.

82. Korting H.C., Konz B., Braun-Falco O.: Die Rolle der intraoperativen Kryostatschnittdiagnostik bei klinischem Verdacht auf malignes Melanom unter besonderer Berücksichtigung bestimmter feingeweblicher Kriterien für die Differentialdiagnose. Hautarzt 34, Suppl. V: 344-346, 1983.

83. Lee J.A.H., Carter A.P.: Secular trends in mortality from malignant melanoma. J.Nat.Cancer Inst. 45: 91-97, 1970.

84. Lee J.A.H.: The trend of mortality from primary malignant tumors of skin. J.Invest.Dermatol. 59: 445-448, 1973.

85. Lee Y.T.N.: Malignant melanoma, to biopsy or not to biopsy. C A 24:104-105, 1974.

86. Lever W.F., Schaumburg-Lever G.: Histopathology of the skin, 5th ed. J.B. Lippincott Co., Philadelphia 1975.

87. Little J.H.: Histology and prognosis in cutaneous malignant melanoma, in: Melanoma and skin cancer, Proceedings International Cancer Conference, Sydney 1972, V.C.N.Blight, 1973.

88. Little J.H., Davis N.C.: Frozen section diagnosis of suspected malignant melanoma of the skin. Cancer 34:1163-1172, 1974.

89. Lund H.Z., Stobbe G.D.: The natural history of the pigmented nevus. Am.J.Pathol. 25:1117-1156, 1949.

90. Magnus K.: Incidence of malignant melanoma of the skin in Norway 1955-1970. Cancer 32:1275-1286, 1973.

91. Mattson W., Gynning J., Hogeman K.E., Jacobsson S., Linell F.: A retrospective study of 304 cases of malignant melanoma in Malmö 1952-1971. Scand.J. Plast.Reconstr.Surg. 10:189, 1976.

92. Mihm M.C.Jr., Clark W.H.Jr., From L.: The clinical diagnosis, classification and histogenetic concepts of the early stages of cutaneous malignant melanomas. N.Engl.J.Med.: 284-1078-1082, 1971.

93. Mihm M.C.Jr., Fitzpatrick T.B., Brown M.M.L., Raker J.W., Malt R.A., Kaiser J.S.: Early detection of primary cutaneous malignant melanoma. N.Engl.J.Med. 289:989-996, 1973.

94. Mihm M.C.Jr., Clark W.H.Jr., Reed R.J.: The clinical diagnosis of malignant melanoma. Sem.Oncol. 2: 105-118, 1975.

95. Milton G.W., Jelihovski T.: Frozen section examination in the diagnosis of cutaneous malignant melanoma. Med.J.Aust. 2:503-504, 1962.

96. Milton G.W.: Diagnosis, differential diagnosis and biopsy, in: Malignant melanoma of the skin and mucous membranes, Ed.: G.W. Milton, Churchill Livingstone, Edinburgh 1977.

97. Mishima Y.: Melanocytic and nevocytic malignant melanomas. Cancer 20:632-649, 1967.

98. Nakazawa H., Rosen P., Lane N., Lattes R.: Frozen section experience in 3000 cases. Am.J.Clin.Pathol. 49:41-51, 1968.

99. Okun M.R., Bauman L.: Malignant melanoma arising from an intradermal nevus. Arch.Dermatol. 92:69-72, 1965.

100. Okun M.R., Mattia A.D., Thomson J., Pearson H.: Malignant melanoma developing from intradermal nevi. Arch.Dermatol. 110:599-601, 1974.

101. Olsen G.: The malignant melanoma of the skin. Acta Chir.Scand.Suppl. 365, 1966.

102. Pack G.T.: Functions and dysfunctions of the surgical pathologist. Surgery 52:752-755, 1962.

103. Peters P.M.: Frozen section diagnosis. Br.Med.J. 1:1321-1323, 1959.

104. Pitts H.H., Sturdy J.H., Coady C.J.: Frozen sections I, the effect on surgery. Canad.med.Ass.J. 77:943-947, 1957.

105. Pitts H.H., Sturdy J.H., Coady C.J.: Frozen sections II, value in cases of suspected malignancy. Canad.med.Ass.J. 79:110-113, 1958.

106. Quevedo W.C., Withop C.J., Fitzpatrick T.B.: The metabolic base of inherited disease, Ed.: J.B. Starnbery et al, 1979.

107. Rampen F.H.J., v.Houten W.A., Hop W.J.C.: Incisional procedures and prognosis in malignant melanoma. Clin.Experiment.Dermatol. 5:313-320, 1980.

108. Redman J.R., Mora D.B.: Malignant melanomas of the skin diagnosed and treated in Albuquerque, New Mexico in 1980. J.Dermatol.Surg.Oncol. 8:1, 1982.

109. Reed R.J., Ichinose H., Clark W.H.Jr., Mihm M.C.Jr.: Common and uncommon melanocytic nevi and borderline melanomas. Sem.Oncol. 2:119-147, 1975.

110. Reed R.J.: New concepts in surgical pathology of the skin. J.Wiley and Sons, New York, 1976.

111. Reed R.J., Clark W.H.Jr., Mihm M.C.Jr.: Premalignant melanocytic dysplasias, in: Pathology of malignant melanoma, Ed.: A.B. Ackerman, Masson Publishing USA, 1981.

112. Roses D.F., Ackerman A.B., Harris M.N., Weinhouse G.R., Gumport S.L.: Assessment of biopsy techniques and histopathologic interpretations of primary cutaneous malignant melanoma. Ann.Surg. 189: 294-297, 1979.

113. Sagebiel R.W.: Biopsy of the cutaneous pigmented lesion. Cutis 21:215-221, 1978.

114. Sagebiel R.W.: Histopathology of borderline and early malignant melanomas. Am.J.Surg.Pathol. 3:543-552, 1979.

115. Schautz R.: Bedeutung und Grenzen der intraoperativen Schnellschnittdiagnostik. Chirurg. 39:6-9, 1968.

116. Schnyder U.W.: Rundgespräch zum Thema malignes Melanom. Langenbecks Arch.Chir. 342:553-555, 1976.

117. Schwartz F.W.: Maßnahmen zur Früherkennung von Hautkrebs in der Bundesrepublik Deutschland. Deutsches Ärzteblatt 3:123-127, 1980.

118. Shivas A.A., Fraser S.G.: Frozen section in surgical diagnosis. Churchill Livingstone, Edinburgh 1971.

119. Simpson W.M.: The frozen section fetish. Amer.J.Clin.Path. 7:96-102, 1937.

120. Sober A.J., Fitzpatrick T.B.: The melanin pigmentary system in man, in: Human malignant melanoma, Ed.: W.H. Clark, L. Goldman, M.J. Mastrangelo, Grune & Stratton, New York, 1979 a.

121. Sober A.J., Fitzpatrick T.B., Mihm M.C., Wise T.G., Pearson B.J., Clark W.H., Kopf A.W.: Early recognition of cutaneous melanoma. JAMA 242: 2795-2799, 1979 b.

122. Steigleder G.K., Gartmann H.: Malignes Melanom: Hinweise zur Diagnostik und für die Praxis. Diagnostik 7:220-226, 1974.

123. Steigleder G.K., Plümmer F.: Kryostat-Schnellschnittuntersuchungen am malignen Melanom. Z.Hautkr. 55:702-708, 1980.

124. Storck H.: Klinik, Statistik und Risikofaktoren des malignen Melanoms. Dermatologica 155:129-142, 1977.

125. Tappeiner J., Nosko L.: Melanomprobleme vom dermatologischen Standpunkt. Krebsarzt 15:185, 1960.

126. Tonak J., Hermanek P., Hornstein O.P., Weidner F.: Therapie des malignen Melanoms der klinischen Stadien I und II. Dtsch.med.Wschr. 101:435-440, 1976.

127. Warthin A.S.: Forty years as a clinical pathologist. J.Laborat.Clin.M. 7:96-102, 1931.

128. Winkelmann R.K.: The differential diagnosis of melanoma, in: Melanoma and skin cancer, Proceedings International Cancer Conference. Sydney 1972, V.C.N.Blight, 1973.

129. Winship T., Rosvoll R.V.: Frozen sections, an evaluation of 1810 cases. Surgery 45:462-466, 1959.

130. Wolff G.: Die histologische Schnellschnittmethode und ihre Grenzen. Dtsch.Gesundh.Wesen 18:1617-1622, 1963.

131. Wuester W.O.: Surgical approach to the treatment of melanoma. J.med.Soc.N.J. 69:235, 1972.

D A N K S A G U N G

Herrn Professor Dr.Dr.h.c. O. Braun-Falco danke ich für die Überlassung des Themas.

Besonders herzlich danke ich Herrn Dr. B. Konz für die hilfreiche Betreuung.

L E B E N S L A U F

Gabriele Barbara H a r t l

9.3.1957	Geboren in Passau als Tochter des Beamten Georg Hartl und dessen Ehefrau Maria Hartl, geborene Arnold
	Bekenntnis: römisch-katholisch
1958	Umzug nach München
	Schulbesuche:
1963-1967	Volksschule an der Simmernstraße in München
1967-1976	Maximiliansgymnasium (Humanistisches Gymnasium) in München
Mai 1976	Abitur am Maximiliansgymnasium (Humanistisches Gymnasium) in München
	Studium:
November 1976	Beginn des Medizinstudiums an der Ludwig-Maximilians-Universität in München
April 1983	Dritter Teil des Staatsexamens
Mai 1983	Erhalt der Approbation
	Berufliche Tätigkeit:
November 1983 bis Februar 1984	Freie Mitarbeit als Medizinjournalistin beim Selecta Verlag, München
ab 1.2.1984	Assistenzärztin im Kreiskrankenhaus München-Perlach, bei Chefarzt Dr. Burghart